1911

IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Vol. XVIII — Anno 1911

ROMA
N. 46 — Via del Tritone — N. 46
1911

Roma, 1911 — Tipografia Nazionale di G. Bertero e C.

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XVIII (1911).

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma.

Agazzi dott. Benedetto, Clinica delle malattie professionali dei R. Istituti clinici di perfezionamento in Milano. Pag. 448.

Agosti dott. Francesco, aiuto alla Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Parma. Pag. 220.

Alessandrini dott. Paolo, aiuto medico negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 49, 87.

Antonelli dott. Giovanni, aiuto medico negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 137.

Barberio prof. Michele, libero docente di chimica clinica, aiuto all'Istituto di semiotica medica della R. Università di Napoli. Pag. 322.

Bocci prof. Balduino, direttore del Gabinetto di fisiologia della R. Università di Siena. Pag. 352.

Boeri prof. Giovanni, professore incaricato di semiotica e terapia fisica nella R. Università di Napoli. Pag. 525.

Breccia dott. Gioacchino, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 507.

Catola prof. Giunio, libero docente di neuropatologia nel R. Istituto di studi superiori in Firenze. Pag. 18.

Cesa Bianchi dott. Domenico, coadiutore della Clinica delle malattie professionali dei R. Istituti clinici di perfezionamento in Milano. Pag. 448.

Ciuffini dott. Publio, assistente nella R. clinica medica, aiuto medico negli Ospedali riuniti di Roma. Pagine 285, 363.

Costantini dott. Fausto, assistente nel manicomio ed aiuto medico negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 333.

Filia prof. Amerigo, aiuto e libero docente nella Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 521.

Finzi dott. Giuseppe, direttore medico dell'Ospedale civile di Treviso. Pag. 210.

Flamini dott. Mario, assistente al Brefotrofio di Roma. Pag. 421.

Fulci prof. Francesco, libero docente e assistente all'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 41, 88.

Gasbarrini dott. Antonio, assistente all'Istituto di patologia speciale medica e di clinica medica propedentica della R. Università di Torino. Pag. 376.

Gavini dott. Giuseppe, assistente alla Clinica dermosifilopatica della R. Università di Bologna. Pag. 55.

Ghedini prof. Giovanni, libero docente di patologia speciale medica, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Genova. Pag. 26.

Giani dott. Emilio, assistente nell' Istituto di patologia medica della R. Università di Pavia. Pag. 537.

Giannuli dott. Francesco, assistente al Manicomio di Roma. Pag. 193, 273.

Iafolla dott. Giulio, assistente alla prima Clinica medica della R. Università di Napoli. Pag. 525.

Impò dott. T., assistente all'Istituto di patologia medica della R. Università di Pavia. Pag. 537.

Laurenti dott. Temistocle, assistente medico chirurgo negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 549.

Longo prof. Antonino, professore incaricato di Clinica pediatrica nella R. Università di Catania. Pag. 254, 496.

Marchiafava prof. Ettore, direttore dell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 241.

Masserini dott. Provino, Istituto di patologia medica della R. Università di Pavia. Pag. 466.

Moreschi prof. Carlo, aiuto nell'Istituto di patologia medica della R. Università di Pavia. Pag. 478.

Nazari prof. Alessio, libero docente e aiuto nell' Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 241.

Perussia dott. Felice, capo del Laboratorio radiologico e assistente nella Clinica delle malattie professionali dei R. Istituti clinici di perfezionamento in Milano. Pag. 407.

Pezzi dott. Cesare. Parigi. Pag. 190, 392.

Pontano dott. Tommaso, aiuto medico negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 75, 105, 177.

Pozzilli dott. Pericle, medico primario dell'Ospedale di Copparo. Pag. 514.

Sabella dott. Pietro, assistente medico chirurgo negli Ospedali riuniti di Roma. Pag. 145.

Salvatore dott. Domenico, capitano medico, Istituto di clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 381.

Scordo dott. Francesco, aiuto alla Sezione delle malattie tropicali dell' Istituto di Clinica medica della regia Università di Roma. Pag. 156, 161, 429.

Stradiotti dott. Giuseppe, assistente alla Clinica medica generale del R. Istituto di studi superiori di Firenze. Pag. 310.

Tadini dott. Abele, Istituto di patologia medica della regia Università di Pavia. Pag. 478.

Tomaselli dott. Andrea, assistente all' Istituto di clinica medica della R. Università di Catania. Pag. 132.

Tramonti dott. Ernesto, assistente alla Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 1.

SEZIONE MEDICA

Volume XVIII.

---

* La prima parte del lavoro trovasi a pag. 562, vol. XVII (1910).

Anno XVIII Roma, gennaio 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Scuola di Neuropatologia della R. Università di Roma
diretta dal prof. Giovanni Mingazzini

Su di un caso di ematomielia tardiva da trauma del midollo cervicale

Studio clinico ed anatomo-patologico

per il dott. ERNESTO TRAMONTI, assistente.

L'ematomielia da trauma per quanto contingenza non rara, è pur sempre degna di notevole attenzione per lo studioso, poichè se i casi che cadono sotto l'osservazione sono confortati dall'*extispicium*, si può quasi dire che realizzino rispetto al midollo umano delle condizioni sperimentali ricche di illazioni fisio-patologiche e cliniche, condizioni che sarebbe impossibile per altra via raggiungere. Ed è per questo che ho voluto studiare un caso del genere, messo a mia disposizione dal mio Maestro prof. G. Mingazzini, che ringrazio anche per i consigli di cui mi fu prodigo.

Prima di passare all'esposizione del caso, non parmi del tutto inutile ricordare che il trauma ha un *rôle* preponderante nell'etiologia dell'ematomielia, anzi, secondo quello che in proposito assevera l'Oppenheim (1), esso è presente nel 90 % dei casi di ematomielia. In una statistica di 65 casi raccolta dal Marhy (2) 27 volte intervenne il trauma, 8 volte violenti spasmi muscolari, 6 volte interventi ostetrici in casi di distocia, 11 volte violenti e repentini cambiamenti di pressione atmosferica, 14 volte improvvise alterazioni della pressione sanguigna. Il Minor (3) tra i molti casi osservati due sole volte a

(1) Oppenheim. *Lehrbuch der Nervenkrankeiten.* Berlin, 1898.
(2) Nel Minor und Flatau. *Pathologische Anatomie des Centralnervensystems*, 1904.
(3) Minor. *Ibid.*

stento riuscì a convincersi che la lesione fosse per così dire spontanea, in tutti gli altri spiccava evidentemente un trauma. « La ragione di così piccola frequenza di emorragie spontanee del midollo spinale si deve ricercare nella pressione sanguigna bassa in confronto a quella dell'encefalo, e nella forte pressione laterale esercitata sopra i vasi intraspinali attraverso la pia meninge ». (Nonne e Luce) (1).

È da notare però che il Minor classifica le ematomielie da sforzo fra le forme traumatiche. Il Doerr (2) pensa, e forse a più giusta ragione, che l'appellativo di traumatico dovrebbe essere mantenuto in limiti più ristretti e riservato a quei soli casi in cui è evidente il trauma, imperocchè nelle osservazioni riportate si trattava in genere di lavori e di sforzi a cui l'individuo era abituato, evenienza questa che quando si produce l'emorragia, sfugge alle nostre cognizioni, ammenochè non si voglia ammettere una preesistente abnorme labilità delle pareti dei vasi midollari. Comunque, è però sempre vero che la maggior parte dei casi di ematomielia ripetono una genesi traumatica.

Di recente è stata annoverata fra le ematomielie traumatiche in *sensu lato* la così detta *malattia dei cassoni* (*Caisson's disease*). Dai reperti necroscopici, i quali invero sino a questo momento sono in piccol numero, pare (3) che si tratti non di emorragia del midollo spinale, ma piuttosto di una fuoriuscita di bollicine gassose dal sangue per la repentina diminuzione della pressione atmosferica, con produzione successiva di embolie gassose delle arteriole spinali e di malacie secondarie.

Ritornando all'oggetto del nostro studio dobbiamo richiamare l'attenzione sul fatto rilevato da parecchi autori e confermato in modo inoppugnabile dal Minor (4) con numerosi dati statistici, che non esiste un parallelismo netto fra la natura della lesione ossea della colonna vertebrale ed il grado di lesione midollare. Così se si può ritenere per regola che l'ematomielia costituisca il frequente epifenomeno di gravi traumatismi che ledono l'integrità della colonna vertebrale (fratture, lussazioni totali, ecc.), ed in questo campo i reperti che provengono dalla patologia umana sono in evidente contrasto con quelli sperimentali, avendo lo Schmaus dimostrato che in tal caso non esistono emorragie o quando esse vi sono hanno un'importanza affatto secondaria; vi

(1) Nonne e Luce: citati dal Minor e Flatau.

(2) Carl Doerr. *Die spontane Rückenmarksblutung* (*Hämatomyelie*), Leipzig, 1906.

(3) Zimmermann. *Ueber einen Fall von Hämatomyelie des lumbosakralmarks.* Inaug. Dissert., Berlin, 1899.

(4) Minor. *Centrale Hämatomyelie.* Archiv für Psych. Vol. XXIV.

Id. *Neue Fälle von centraler Hämatomyelie.* Neurolog. Centralbatt, 1895.

Id. *Klinische und anatomische Untersuchungen über traumatische Affectionen des Rückenmarks.* XII Intern. Congr. in Moskau, 1897.

Id. *Klinische Beobachtungen über centrale Hämatomyelie.* Archiv für Psychiatrie, 1896.

Id. *Zur Pathologie der traumatischer Affectionen des unter. Rückenmarksabschnittes. Das Gebiet des Epiconus.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheil., 1901.

sono anche dei casi in cui si verificarono gravissime lesioni midollari (compresa la ematomielia) e persino l'*obitus*, senza che la teca ossea apparisse menomata nella sua integrità [*lesioni midollari per via indiretta*, secondo Winkler e Jochmann (1)] e d'altro canto avvenne pure in determinate contingenze che ad onta delle più svariate lesioni vertebrali, il midollo spinale rimase integro.

Nè parimenti si riesce sempre a trovare parallelismo fra la localizzazione del focolaio morboso ed il punto su cui agì il trauma. Si deve adunque ritenere coi sunnominati autori che in casi di traumatismi spinali non solo a seconda dell'intensità e del punto di azione del trauma, ma anche per l'intervento di altri fattori, che spesso ci sfuggono, si possano avere quadri clinici ed anatomo-patologici svariatissimi.

Il Winkler ed il Jochmann hanno anzi raggruppato tutte le possibili evenienze in tre categorie, cioè:

1° commozione del midollo spinale con o senza alterazioni dimostrabili del tessuto nervoso;

2° contusione del midollo, accompagnata nei casi gravi da emorragie e da distruzione del tessuto nervoso;

3° stiramento del midollo, con interruzione delle connessioni istologiche, emorragie e rammollimenti. Nel caso 2° e 3° un trauma violento può determinare lo spappolamento, la lacerazione completa del midollo e delle sue membrane.

Però questa classificazione soffre del difetto comune a tutti gli schemi informati unicamente ad un concetto semplicista, essa riesce incompleta. Non si creda pertanto che una razionale classificazione delle affezioni traumatiche del midollo spinale sia la cosa più facile: tutt'altro! Il miglior saggio e più completo nel tempo istesso è stato dato in questo campo dal Minor, il quale, valendosi di personali osservazioni, convalidate alla loro volta da affermazioni di altri autori rinvenute nella letteratura, dimostrò che il trauma spinale consta sempre di due specie di alterazioni diverse; in corrispondenza del punto della colonna vertebrale su cui agisce la violenza traumatica si ha nella massima parte dei casi un'affezione più o meno diffusa a cui l'A. ha dato il nome di *affezione locale*; al disopra ed al disotto di essa si producono delle alterazioni affatto caratteristiche e singolari, estremamente importanti nella patologia del trauma tanto per il loro comportamento istologico, quanto per la loro localizzazione in posti centrali e pei loro esiti e ad esse si confà il nome di *affezioni localizzate*. Basandosi su queste considerazioni il Minor creò la seguente ripartizione sistematica delle lesioni traumatiche del midollo spinale:

1° focolaio traumatico locale:

a) alterazioni traumatiche delle meningi;

(1) WINKLER und SOCHMANN. *Zur Kenntnis der traumatische Ruckenmarks-affectionen (Hämatomyelie, Myelorexis)*. Deutsche Zeitsch. für Nervenheil., Bd. 35, Heft 3-4, 1908.

b) alterazioni vitali meccaniche di spostamento della sostanza del midollo spinale e prodotti artificiali post-mortali;

c) alterazioni patologiche del focolaio traumatico locale (strappamento, spappolamento, schiacciamento, mielite traumatica, degenerazione traumatica);

2° focolaio localizzato:

a) ematomielia disseminata e centrale;

b) necrosi disseminata e ad isola.

c) alterazioni del canale centrale,

d) combinazioni delle suddette alterazioni.

3° malattie para- e post-traumatiche.

Vedremo come il nostro caso sia una nuova conferma di queste vedute anche nell'ordine cronologico. Frattanto passerò all'esposizione di esso, sia dal punto di vista clinico che da quello anatomo-patologico.

Storia. — F... Celestino, di anni 55, deviatore ferroviario. Non ha precedenti morbosi personali od ereditari, nega *lues*, beve in media un litro di vino al giorno. Il giorno 13 marzo 1909, nel mentre era intento alla verifica di alcuni binari nella stazione di Palestrina, sdrucciolò e cadde a sedere sul marciapiedi. Disgrazia volle che un facchino che lo seguiva a pochi passi inciampasse in lui e gli cadesse sopra, colpendolo in corrispondenza della regione cervicale posteriore, con un sacco, che portava sulle spalle, del peso di un quintale circa. Immediatamente dopo l'urto il F... avvertì un violento dolore nella regione colpita, si rovesciò in terra e non fu più capace di rialzarsi. Trasportato nella sua abitazione, ed essendo sopravvenuta ritenzione completa di urine e feci, il giorno dopo venne portato all'ospedale di Sant'Antonio, sotto le cure del chirurgo prof. Montenovesi. L'esame obbiettivo praticato dai sanitari di questo nesocomio nel momento dell'ingresso del paziente diede i seguenti risultati:

Status. — Nulla a carico dell'oculomozione. Liugua e faciali integri. Nulla a carico del palato molle e del velopendolo. Nessun disturbo a carico della parola e della fonazione.

Gli arti superiori non mostrano alcun atteggiamento stereotipo e non offrono variazioni apprezzabili del tono muscolare ai movimenti passivi. Per quello che concerne i movimenti attivi è da notarsi che nel mentre i movimenti più grossolani di detti arti vengono eseguiti abbastanza bene e sono completi, i movimenti più fini e più complessi delle dita e l'estensione forzata della mano sull'avambraccio non sono possibili.

I movimenti del collo si compiono con difficoltà a causa del dolore che si provoca nella regione colpita. Mettendo l'infermo in posizione seduta, posizione che egli non è capace di assumere spontaneamente, nè di mantenere senza appoggio, non si rileva all'ispezione alcuna deviazione della colonna vertebrale. Praticando la palpazione lungo le apofisi spinose si avverte in corrispondenza della V cervicale una depressione piuttosto marcata. Esercitando pressione con una certa forza su questo punto, l'ammalato avverte dolore *in loco* e parestesie in tutto il corpo.

Gli arti inferiori stanno in una posizione permante di estensione colle punte dei piedi abbassate e ruotate all'esterno. La resistenza ai movimenti passivi è quasi del tutto abolita, i movimenti attivi sono anche essi completa-

mente aboliti sia a sinistra che a destra. Il riflesso rotuleo e l'achilleo mancano del tutto a destra, a sinistra sono presenti ma deboli e facilmente esauribili.

I riflessi plantari, cremasterici, gli addominali e gli epigastrici sono assenti da ambo i lati. I riflessi tendinei superiori sono tutti presenti salvo i radiali che sono molto deboli sspecie a destra. Pupille uguali, di media ampiezza, iridi bene reagenti alla luce e all'accomodazione. Ritenzione completa di urine (per cui è necessario ricorrere al cateterismo) e di feci.

Da lato della sensibilità si nota:

Subbiettivamente l'infermo avverte in corrispondenza degli arti superiori un senso continuo e molesto di formicolio, obbiettivamente si riscontra anestesia completa tattile, termica e dolorifica che a destra arriva fino ad un dito traverso al disopra della cresta iliaca, nel mentre a sinistra raggiunge l'altezza

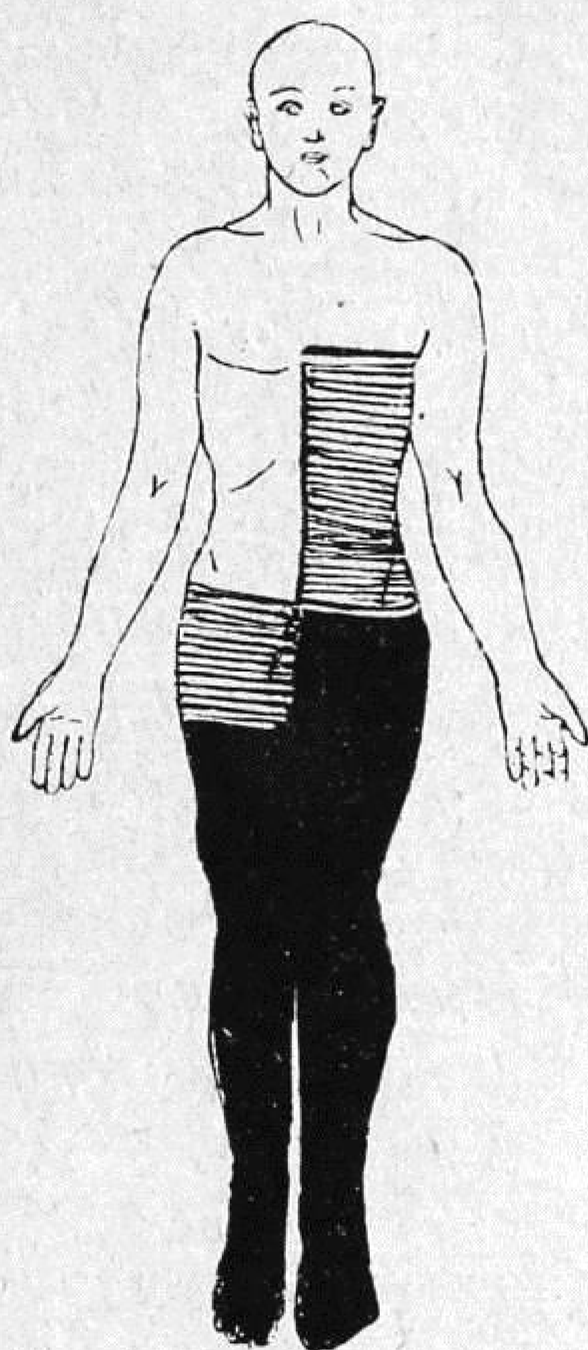


FIG. I.

▤ Limite primitivo della anestesia.
■ Limite dell'anestesia dopo il miglioramento.

della mammella (Fig. I). Non vi è dissociazione della sensibilità termica in alcuna regione del corpo, la sensibilità vibratoria è abolita in corrispondenza degli arti inferiori, lo stesso dicasi del senso muscolare e di quello di posizione.

Nessun disturbo grossolano a carico dei sensi specifici. Psiche integra. L'ammalato è capace di prestare attenzione a quanto gli si dice, risponde correttamente alle domande che gli vengono rivolte e ricorda perfettamente tutti gli avvenimenti sia prossimi che remoti della sua vita.

La puntura lombare dà esito a liquido cefalo-rachidiano con caratteri chimici e fisici normali e privo di sangue.

L'esame degli organi toracici ed addominali riesce del tutto negativo.

Status. — 17 marzo 1909. — Permane invariata la paraplegia flaccida e la mancanza di emissione spontanea di urine e di feci. L'anestesia tattile, termica e dolorifica si è modificata nel senso che a destra arriva sino alla radice della coscia, nel mentre che a sinistra raggiunge la cresta iliaca. Lieve accenno bilaterale al Babinski. Temperatura minima (al mattino) 36°, massima 38° 5′ (nelle ore pomeridiane), pulsazioni 80. Previa anestesia clorofor-

mica si applica un collaretto gessato, mantenendo l'ammalato in estensione forzata mercè un tiraggio alla Lorenz.

19 marzo. — Condizioni generali immutate. Il fenomeno di Babinski è evidente da ambo i lati, provocando il riflesso plantare si risvegliano delle contrazioni in tutto l'arto corrispondente. Del pari allorchè si pratica la palpazione delle masse muscolari degli arti inferiori si provocano delle contrazioni cloniche nei medesimi. I movimenti fini delle dita e l'estensione della mano sull'avambraccio si compiono meglio. Temperatura massima 37° 5′. Pulsazioni 80. Permane la paralisi della vescica e del retto.

21 marzo. — La funzionalità degli arti superiori è ritornata quasi normale, si notano inoltre dei piccoli movimenti volontari negli arti inferiori. Temperatura minima (al mattino) 36° 4′, nel pomeriggio temperatura massima 40° con 104 pulsazioni. Tale stato dura invariato nei giorni 22-23, anzi si nota miglioramento anche per la temperatura essendosi questa abbassata a 37°,8. Nella notte tra il 23 ed il 24 marzo l'ammalato all'improvviso muore in compendio per paralisi respiratoria.

L'autopsia eseguita 24 ore dopo l'*obitus* dà il seguente reperto.

Nulla a carico dei polmoni. Cuore di volume normale, cuore sinistro riempito da scarsissima quantità di sangue coagulato in ammassi fibrino-cururosi, ventricolo destro completamente riempito di coaguli. Miocardio spesso e robusto. Orifizi e valvole atrioventricolari ed aortiche in condizioni fisiologiche, endocardio sano, orificii a vasi coronarî pervii.

Nulla a carico degli organi addominali e genito-urinari.

Volta cranica spessa e resistente. Nessuna aderenza fra la dura ed il tavolato interno. La dura madre non presenta alcunchè di anormale, i seni basali contengono una certa quantità di sangue liquido. La superficie interna della dura apparirce liscia e splendente, la pia è facilmente distaccabile, la forma delle circonvoluzioni non è alterata, i ventricoli laterali non appariscono ingranditi ed hanno ependima liscio e trasparente. La sostanza cerebrale è di consistenza normale, non presenta emorragie puntiformi. Nulla di abnorme si osserva alla sezione dei nuclei basali, del cervelletto, del ponte e del bulbo. A carico della colonna vertebrale si nota in primo luogo che la 5ª vertebra cervicale con tutte le vertebre sopragiacenti ha subìto uno spostamento in avanti, si potrebbe dire ha scivolato sulla 6ª, talchè nel mentre lo spigolo inferiore del corpo della 5ª sporge in avanti, lo spigolo superiore del corpo della 6ª fa una sporgenza marcata nell'interno dello speco vertebrale restringendone in quel punto notevolmente il lume (figura II).

A tal livello si osserva pure lacerazione completa del *ligamentum longitudinale anterius* e *posterius* e dei *ligamenta interspinalia* ed *intertrasversalia*. Il midollo spinale che presenta altrove la sua forma e consistenza normale, in corrispondenza del suddescritto spostamento vertebrale apparisce come leggermente appiattito ed è piuttosto molle al tatto. Le meningi sono a questo livello alquanto aderenti alla sostanza midollare, si intravedono pure delle piccole ecchimosi sottomeningee.

Praticando diversi tagli frontali del midollo, sia a livello della porzione che schiacciata, sia al disopra che al disotto, si scorge che, mentre non si rileva macroscopicamente alcuna alterazione nel segmento midollare che va dal bulbo sino alla fuoriuscita del IV paio di nervi cervicali, in corrispondenza della fuoriuscita del V paio invece, si rileva la presenza di un'enorme cavità centrale ripiena di sangue coagulato di color rosso scuro, la quale corrisponde a tutta la sostanza grigia del midollo ed invade anche i margini

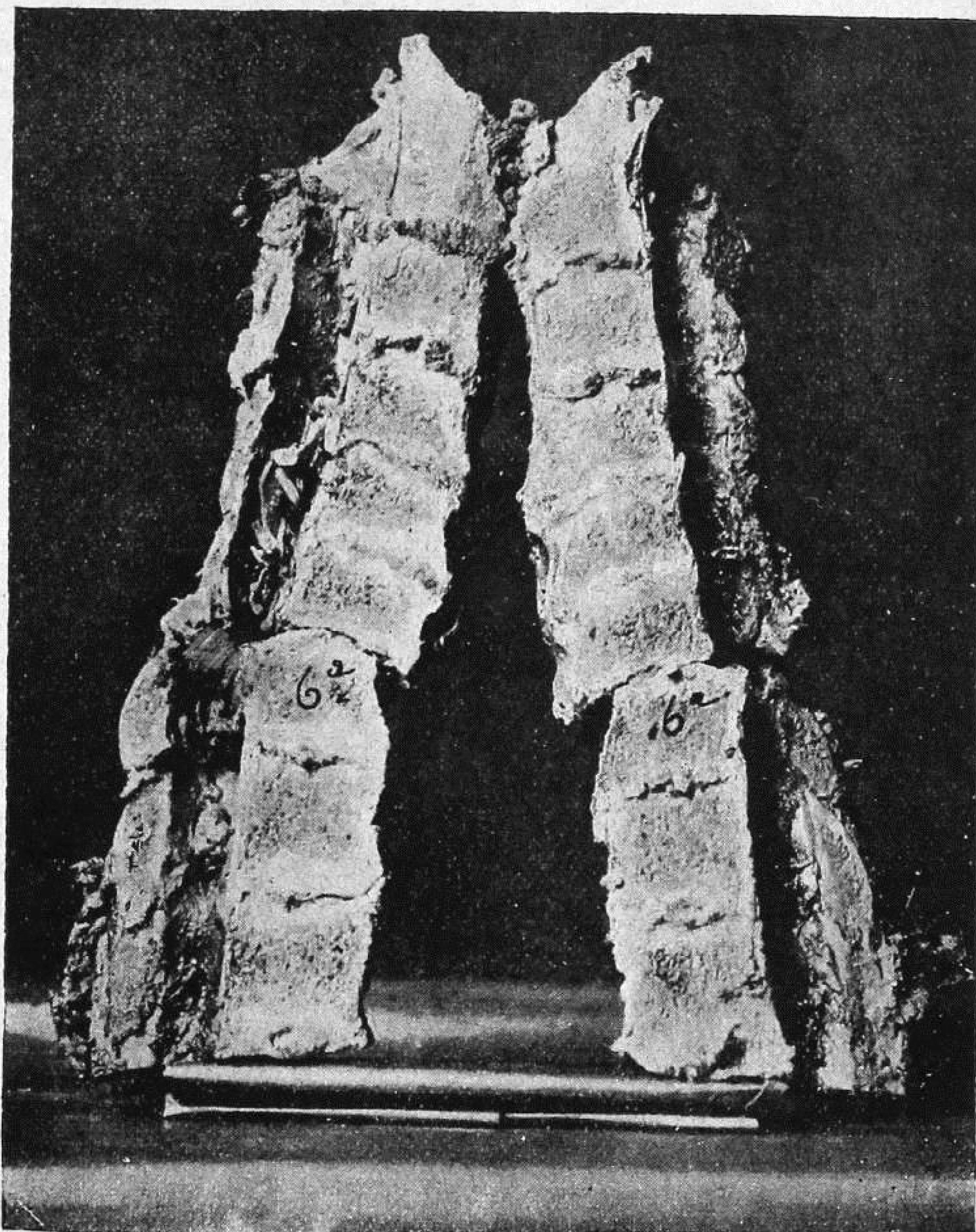


FIG II.

limitrofi della sostanza bianca: in complesso ne risulta una formazione di un anello a contorni irregolari. La sostanza midollare circostante al focolaio emorragico si presenta molle al tatto e sui limiti del focolaio screpolata e lacerata. Man mano che si procede verso le sezioni del midollo sottostante al punto testè descritto, la cavità tende a restringersi verso la zona commissurale grigia e verso la metà dorsale delle corna posteriori, dimodochè praticando un taglio longitudinale del focolaio emorragico, questo risulterebbe di figura conica.

Scendendo ancora più in giù all'altezza dell'VIII paio cervicale, la cavità non solo apparisce più ristretta, ma si è biforcata in due diverticoli di cui quello situato a destra di forma rotondeggiante è il maggiore, nel mentre

quello situato a sinistra è molto più piccolo e risulta ad un debolissimo ingrandimento di forma irregolarmente triangolare.

All'altezza del I paio dorsale non si scorge più alcuna alterazione macroscopica del midollo.

Esame microscopico. — Previo indurimento in liquido di Müller ed in formalina i pezzi di midollo furono colorati col metodo Weigert-Pal e col Van-Gieson. Riassumo i risultati delle mie ricerche:

Taglio frontale del midollo spinale in corrispondenza della fuoriuscita del I e II paio delle radici cervicali. — Non si rinviene alcuna alterazione apprezzabile, salvo un lieve ispessimento delle pareti vasali arteriose del midollo.

Taglio frontale del midollo spinale in corrispondenza dell'uscita del III e IV paio delle radici cervicali. — Si osservano numerose emorragie nell'in-

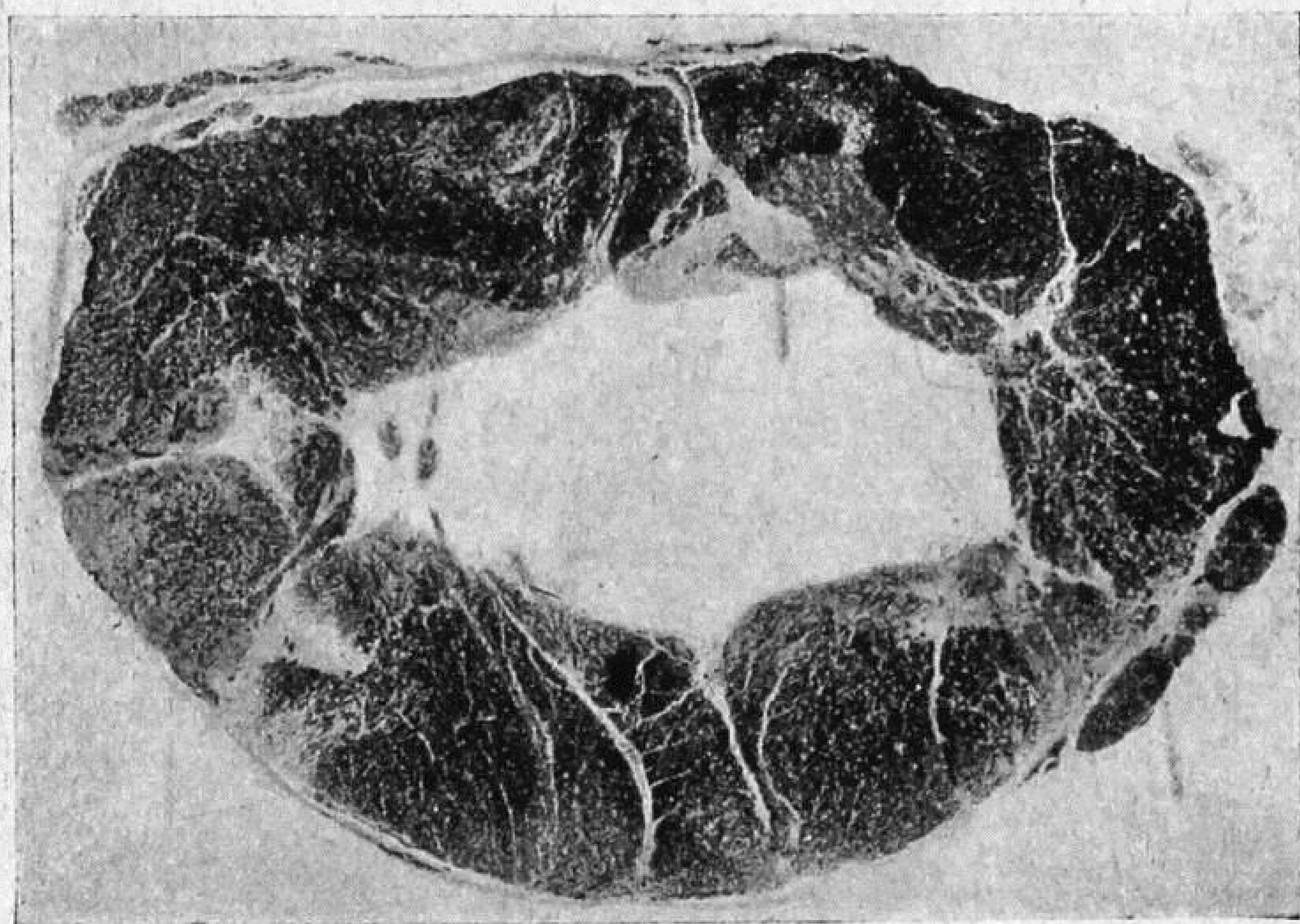


Fig. III.

terno delle radici posteriori. Nella pia si rileva la presenza di numerosi vasi dilatati e pieni zeppi di globuli rossi, in parte liberi, in parte riuniti a mo' di trombo. I vasi specialmente in corrispondenza della fessura anteriore hanno la parete in parte ispessita. Le cellule nervose delle corna anteriori sono ben conservate, in seno alle medesime si osservano dei vasi dilatati oppure degli accumuli di globuli rossi, circondati da pareti sottilissime.

Taglio frontale in corrispondenza dell'uscita del V paio delle radici cervicali. — Come si è rilevato già all'esame macroscopico, il midollo presenta nell'interno una enorme cavità la quale corrisponde a tutta la sostanza grigia del midollo ed invade anche i margini limitrofi della sostanza bianca. Così in complesso si ha la formazione di un vero e proprio anello di forma ed a limiti irregolari. La sostanza bianca, specialmente quella che circonda la cavità, presenta il quadro di una tipica degenerazione. Si vedono dappertutto goccie di mielina, fibre varicose, cilindrassi rigonfi o scomparsi, goccie di grasso, corpi granulosi, e così via (figura III).

ALIMENTO MELLIN'S

ROBUSTEZZA · VIGORE · ENERGIA · VUOL DIRE · CERVELLO · NERVI · OSSA

FORZA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III — Re d'Italia

GUGLIELMO II — Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini **MELLIN'S FOOD** ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

● Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il MELLIN'S FOOD è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25.** Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

Taglio del midollo spinale a livello del punto di uscita del VI paio delle radici cervicali. — A misura che si procede in basso la cavità suddescritta si va sempre più restringendo. Essa non occupa più tutta la sostanza grigia ma soltanto la commessura grigia e la metà dorsale delle corna posteriori. Le fibre nervose poste alla periferia presentano segni di evidente degenerazione. Notasi la rarefazione e la parziale degenerazione dei fasci piramidali crociati.

Nelle corna anteriori il reticolo nervoso è alquanto rarefatto e dal lato destro le cellule nervose sono quasi completamente scomparse ed assorbite.

Taglio del midollo spinale a livello del punto di uscita dell' VIII paio delle radici cervicali. — La cavità è divenuta ancora più stretta, non occupa alcun punto della sostanza grigia ma invade soltanto il terzo ventrale del cordone posteriore del lato destro. Dentro questa cavità qua e là si vedono

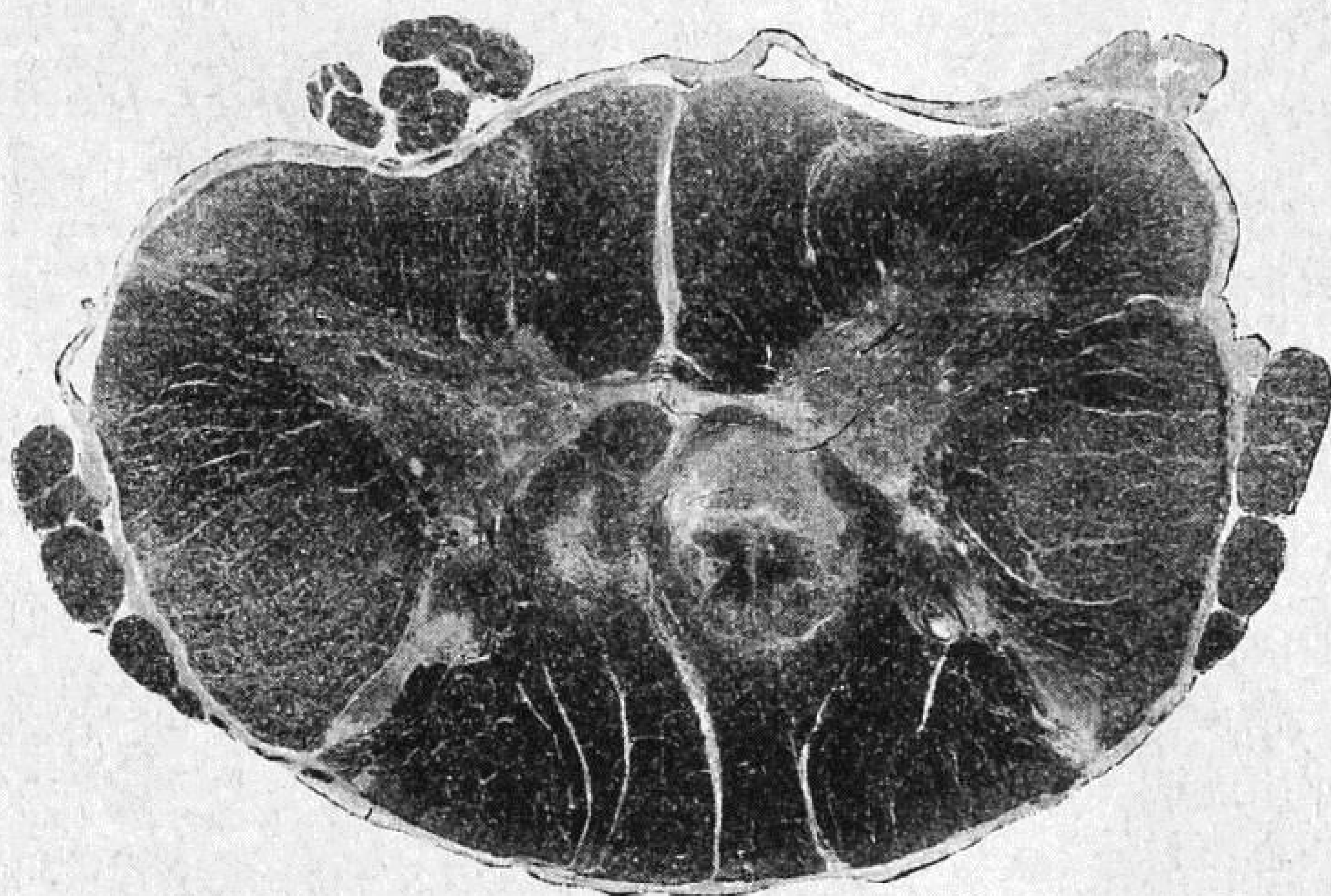


FIG. IV

numerosi frammenti di sostanza bianca. Evidente è la degenerazione del fascio piramidale laterale più spiccata a destra. Anche il reticolo nervoso delle corna anteriori presenta una discreta rarefazione, molte fibre sono degenerate e dal lato sinistro il corno anteriore è deformato ed il corno laterale apparisce spostato ventralmente ed all'interno. A forte ingrandimento si nota che non solo il fascio PyL ma anche molte altre fibre della sostanza bianca (fascio di Türk, fascio anterolaterale, fascio cerebellare diretto e fascio di Gowers) sono in preda ad un'incipiente degenerazione.

Taglio frontale in corrispondenza dell'uscita dell' VIII paio delle radici cervicali. — La cavità si è biforcata in due cavità, l'una maggiore situata a destra, di forma rotondeggiante ed occupante l'apice ventrale del cordone posteriore, la quale respinge verso sinistra il setto mediano posteriore e comprime il cordone posteriore del lato opposto; l'altra molto più piccola, situata a sinistra, di forma irregolarmente triangolare ed occupante anche essa il terzo medio della regione apicale del cordone posteriore (figura IV).

Esaminando a forte ingrandimento oltre ad un certo grado di degenerazione di fasci piramidali e di rarefazione del reticolo nervoso delle corna anteriori, specialmente a destra si nota che in corrispondenza della cavità maggiore rotondeggiante le fibre nervose sono disposte ad archi a convessità opposte e ravvicinate talchè ne risulta un aspetto che ricorda molto quello di una figura cariocinetica. Siccome nel punto mediano di questi archi le fibre sono alquanto rarefatte, si ha l'impressione come se provenissero da uno stesso punto e si diramassero in più direzioni, ciò che in realtà non è.

Taglio frontale del midollo spinale a livello del punto di uscita del I paio delle radici dorsali. — Si nota una facile lacerabilità del tessuto nervoso in corrispondenza dell'apice del cordone posteriore, ma la cavità è completamente scomparsa.

La degenerazione dei fasci piramidali crociati, che specialmente a destra è ancora apprezzabile a questo livello, finisce collo scomparire totalmente in corrispondenza del IV-V segmento dorsale.

Riassumendo in brevi linee quanto siamo andati esponendo, il nostro paziente presentò clinicamente due periodi:

a) paraplegia flaccida con abolizione dei riflessi profondi e superficiale quasi completa. Limitazione bilaterale dei movimenti di estensione e dei movimenti più fini e più complessi della meno e delle dita. Anestesia per tutte le forme di sensibilità che a sinistra arrivava all'altezza della mammella, a destra ad un dito trasverso al di sopra della cresta iliaca. Ritenzione completa delle urine e feci;

b) paraplegia flaccida. Fenomeno bilaterale del Babinski. Contrazioni cloniche delle masse muscolari degli arti inferiori che si ridestavano colla semplice palpazione della medesima. Ripristinamento quasi completo della mobilità degli arti superiori ed in seguito qualche piccolo movimento volontario anche negli arti inferiori. Anestesia a sinistra sino alla cresta iliaca, a destra raggiungeva la radice della coscia. Ritenzione completa di urine e feci.

Anatomo-patologicamente si riscontrò oltre la lussazione della V vertebra cervicale sulla VI e la lacerazione di tutti i legamenti:

a) un vasto focolaio ematomielico centrale, tubulare che interessava il V, il VI, il VII e VIII segmento cervicale, ma preponderante nel V;

b) rammollimento del midollo in corrispondenza del VII, VIII segmento cervicale;

c) degenerazione dei fasci piramidali crociati specie a destra dal focolaio ematomielico sino al IV, V segmento dorsale;

d) ispessimento delle pareti dei vasi arteriosi midollari.

Epicrisi. — Prendendo come punto di partenza i dati dell'esame clinico e dell'*extispicium* e mettendoli a raffronto tra di loro si presentano alla mente due possibili ipotesi:

a) ematomielia primaria;

b) compressione acuta del midollo in primo tempo ed in secondo tempo mielite traumatica ed ematomielia.

Ma la prima interpretazione non è accettabile imperocchè non si potrebbe logicamente ammettere che un focolaio emorragico così grave ed esteso come quello da noi descritto, situato all'altezza del V segmento cervicale possa tradursi clinicamente solo con una paraplegia, colla paralisi o paresi dei muscoli estensori del dorso e con limitazione dei movimenti più fini e di estensione forzata della mano. Tale possibilità sarebbe infatti contraddetta dalla anatomia e fisiologia dei centri nervosi, le quali insegnano (schema di Thornburn) (1) che i muscoli:

Muscoli	
Sopraspinosi e sottospinosi . . . . Piccolo rotondo.	sono innervati dalla IV radice cervicale.
Bicipite . . . . Brachiale anteriore . . . Deltoide. . . . . Lungo e corto supinatori	sono innervati dalla V radice cervicale.
Sottoscapolare . . . . . Pronatori . . . . Teres major . . . . . . Grande dorsale. . . . . Grande pettorale . . . . Tricipite. . . . . Gran dentato	sono innervati dalla VI radice cervicale.

Estensori della mano, sono innervati dalla VII radice cervicale.
Flessori della mano, sono innervati dalla VIII radice cervicale.

Muscoli	
Interossei . . . . Altri muscoli intrinseci della mano.	sono innervati dalla I radice dorsale.

Ed una distribuzione quasi analoga hanno le fibre di senso.

Adunque nel nostro paziente si sarebbe dovuto osservare in primo tempo oltre la paraplegia, paralisi dei muscoli del braccio e dell'antibraccio e ciò è confermato dalla patologia e dalla clinica le quali per bocca dei loro maggiori cultori (ad es. Gowers, Oppenheim, ecc.) insegnano che se una lesione

(1) Thornburn. *The distribution of paralysis and anaesthesia in injures of the cervical region of the spinal cord*, Brit. med. Journal, 22 dec. 1888. Confrontisi a tal uopo anche un qualsivoglia altro schema delle localizzazioni funzionali del midollo spinale sia quello di Gowers (*Manuale delle malattie del sistema nervoso*. Trad. italiana, vol. 2°), sia quello di Kocher riportato nel Sahli (*Semejotica medica*, Milano, Vallardi) o sia ancora quello di Yeo e Ferrier (*Brain*, vol. IV, pag. 26) basato su dati sperimentali, schemi che, salvo poche differenze, concordano con quello di Thornburn.

risiede nel midollo cervicale superiore si ha una paralisi di tutti e quattro gli arti e dei muscoli del tronco ed un'anestesia di quelle regioni cutanee, le cui vie sensitive entrano nel midollo al disotto del focolaio e nel focolaio stesso. Se la distruzione del midollo spinale ha luogo al disotto dei punti di origine della V e VI radice cervicale, restano intatti quei muscoli che ricevono le loro fibre motrici dal tratto di midollo spinale che si trova al disopra del focolaio (1).

Si potrebbe a questo punto obbiettare che l'Oppenheim fa rilevare che non è raro il caso che tra l'estensione dei disturbi funzionali e la sede della lesione vertebrale segua un'incongruenza rilevante. Ma l'Oppenheim parla di lesione *vertebrale* e non *midollare*, poi egli stesso fa notare che in tali casi la lesione del midollo non può essere che parziale. « Qualche volta, egli aggiunge, si tratta di un'emorragia centrale; in una compressione del midollo il tessuto relativamente molle e molto ricco di vasi della sostanza grigia può subire alterazioni rilevanti (2), mentre la sostanza bianca resta più o meno intatta e perciò essendo sane le regioni periferiche del midollo ecco che per quelle radici che entrano in quel punto (e sono appunto le loro fibre che decorrono alla periferia) la sensibilità sarà conservata. Senonchè questa spiegazione contraddice alle osservazioni sperimentali fatte da Flatau ». E del resto il ragionamento nel caso nostro non sarebbe applicabile ai disturbi della motilità.

Quanto sia vero ciò che colla scorta dell'anatomia, della fisiologia e della patologia del sistema nervoso affermo, lo dimostra l'osservazione clinica di tutti i giorni. Riporto ad esempio uno dei tanti casi riferiti dalla letteratura.

Caso di Wille (3): Individuo epilettico che immediatamente dopo una caduta in un attacco di male presentò paralisi flaccida dei *quattro arti*, perdita della sensibilità in *tutto* il corpo, eccettuata la testa, fenomeni di paralisi bulbare ed in ispecie di paralisi diaframmatica che cagionò la morte nello spazio di 27 ore. All'autopsia focolaio emorragico che verticalmente occupava la lunghezza di due segmenti cervicali con il centro a livello del 4° segmento cervicale nella sostanza grigia attorniante il canale centrale, dove trovasi il nucleo di origine del n. frenico.

Inoltre non si potrebbe conciliare il rapido miglioramento verificatosi nel nostro infermo nel giro ni pochissimi giorni col fatto di un vasto focolaio distruttivo pur facendo la debita parte allo shock e alla commozione spinale. Infine non è a trascurare il fatto che lo stravaso emorragico appariva all'esame microscopico recentissimo senza nessuno di quei caratteri di disfacimento

(1) Gowers, *loco citato*, pag. 403.
Oppenheim. *Trattato delle malattie nervose*. Vol. 1°, pag. 302-305, Milano.
(2) Mingazzini, *Lezioni di anatomia clinica dei centri nervosi*, Torino, 1908. Un. Tor., pag. 33, attribuisce a giusta ragione la predilezione delle emorragie spinali per la sostanza grigia all'esser questa più vascolarizzata della bianca ed all'avere i vasi della sostanza grigia un sostegno esterno minore di quello dei vasi della sostanza bianca.
(3) Wille. Arch. für Psych., 1899, n. 3.

sia pure iniziale, che contraddistinguono il sangue stravasato, allorchè rimonta a parecchi giorni prima dell'*obitus*.

Invece, come vedremo, l'altra ipotesi, cioè che in primo tempo della lussazione derivassero solo effetti di compressione acuta del midollo ad un livello inferiore a quello ove si riscontrò l'ematomielia e che questa comparisse più tardi, dà la spiegazione completa di tutti i fatti e clinici ed anatomo-patologici. E ciò per varie ragioni. Anzitutto l'anatomia insegna che non vi ha corrispondenza fra le vertebre e gli omonimi segmenti midollari, che invece giacciono ad un livello sempre più alto man mano che si procede verso il basso. Ora si rifletta che nel caso in parola la V vertebra cervicale con quelle sopragiacenti si era spostata in avanti, nel mentre che lo spigolo superiore della VI per tal fatto era rimasto sporgente a mo' di cuneo nel canale vertebrale restringendone il lume. In questo modo il midollo era obbligato a percorrere una linea curva quasi ad S italica: servendoci come punto di repere del noto schema di Gowers sui rapporti tra midollo e vertebre, se ne deduce che il segmento midollare che venne ad essere maggiormente passionato dalla compressione fra il VII o forse anche l'VIII, ed il I D dato che il midollo dovendo seguire lo spostamento in avanti delle prime 5 vertebre cervicali subì pur esso un certo stiramento e spostamento dei suoi normali rapporti anatomici. Se noi ora ricorriamo allo schema di Thornburn ci risulta che dal VII segmento cervicale si dipartono fibre che vanno ad innervare i muscoli che presiedono all'estensione della mano e delle dita, e dall'VIII e I D fibre che vanno ai flessori ed ai piccoli muscoli della mano.

E dappoichè una lesione trasversale del midollo od anche la semplice compressione acuta abolisce d'un tratto e moto e senso in tutte le parti, la cui innervazione ha il suo centro a livello della lesione ed al disotto di essa, si ha come logica conseguenza che data un'interruzione in corrispondenza del VII-VIII segmento cervicale, e del I D si sarebbe dovuto avere paralisi ed anestesia negli arti inferiori e nel tronco, come pure la limitazione dei movimenti di estensione e di quelli più complessi delle mani e delle dita. E così fu nel nostro caso, e se per la sensibilità i disturbi osservati non ebbero precisamente l'estensione suddetta, ciò si deve al fatto che non trattandosi di distruzione totale ma di compressione e potendo questa essere inegualmente distribuita ne venivano a soffrire alcuni sistemi di fibre più che altri. Inoltre è risaputo in neuropatologia che, data una causa qualsivoglia che eserciti compressione sul midollo, ne risente di più la motilità. Ricordo a questo proposito quanto dice lo Strümpell in riguardo agli effetti della compressione sul midollo nella spondilite tubercolare (1):

« I disturbi della sensibilità si possono osservare molto spesso, ma in

(1) A. Strümpell. *Trattato di patologia speciale medica e terapia*. Traduzione italiana. Vol. 2°, parte 2, pag. 163.

parecchi casi di paralisi da compressione sono relativamente leggieri di fronte ai disturbi di moto. Sembra che analogamente a ciò anche nelle paralisi da compressione dei nervi periferici, i nervi periferici sensitivi siano più resistenti alla compressione dei nervi motori. Probabilmente anche la posizione degli elementi (sostanza grigia delle corna posteriori) li difende dai maltrattamenti esterni più di quanto sieno difese le vie motrici, che decorrono nelle piramidi ».

Considerando ora il quadro sintomatologico vediamo che esso si accorda *in toto* coll'ipotesi enunciata, cioè che in primo tempo, dopo la caduta, si sia prodotto una compressione del midollo spinale. È regola, dice l'Oppenheim (e con l'Oppenheim tutti i neuropatologi più reputati) che nelle lesioni gravi del midollo tali da interrompere del tutto la conducibilità, anche quando esse hanno sede nei segmenti superiori, la paralisi degli arti inferiori sia flaccida e sia accompagnata dalla scomparsa dei riflessi tendinei e per lo più anche dai riflessi cutanei.

« Questo vale con certezza per i primi tempi dal momento in cui è avvenuta la lesione, quando come generalmente si crede lo shok fa sentire i suoi effetti su tutto il midollo. Però dalle numerose osservazioni pubblicate specialmente negli ultimi anni, risulta che in tali circostanze l'atonia e l'areflessia possono persistere anche in seguito e per di più la stessa cosa è stata osservata più volte in casi di malattie spinali non traumatiche, dove era impossible parlare di shok ». È provato pure che la paralisi flaccida e l'areflessia non si verificano solo quando una sezione midollare è totalmente distrutta, ma anche nei casi in cui la conduzione spinale viene abolita per effetto di compressione sul midollo senza che si producano delle lesioni anatomiche (Babinski) (1).

Nel nostro caso vi era anche ritenzione completa di urina e feci, ritenzione che si mantenne immutata sino alla morte. Una simile conseguenza è del pari una conseguenza frequente della compressione del midollo, allorchè tale compressione si verifica al disopra dei centri della minzione e della defecazione.

Infine ricorderò per incidenza che il Minor avrebbe riscontrato che in casi di ematomielia centrale sul confine superiore dell'anestesia si trova spesso una zona dove la sensibilità presenta dissociazione siringomielica. Orbene tale dissociazione non esisteva nel nostro infermo. Si aveva solo una distribuzione dei fenomeni sensitivi e motori, la quale in certo qual modo ricordava la nota sindrome di Brown-Séquard, ma ciò è facilmente esplicabile ammettendo che la compressione si esercitasse più su di una metà del midollo che sull'altra.

Dileguatisi man mano gli effetti dello *shok* ed anche forse per un certo

(1) BABINSKI. *Paraplégie flasque par compression de la moelle.* (Archives de méd. Expér., 1882, n. 2).

adattamento alle mutate condizioni del canale vertebrale si verificò un notevole miglioramento dei disturbi di moto e di senso. Ma nel tempo istesso comparvero il fenomeno di Babinski, e sintomi di irritabilità miotatica quali contrazioni cloniche delle masse muscolari degli arti inferiori che si destavano colla semplice palpazione. Orbene anche questo è chiaro ove si rifletta che la compressione persistente cominciava già a produrre una degenerazione discendente delle vie piramidali, il che dimostrò l'esame istologico delle sezioni di midollo spinale.

Infine per effetto della compressione si erano cominciati a determinare tutti quegli effetti reattivi e di disgregazione della sostanza nervosa midollare, effetti che si designano comunemente col nome di *mielite traumatica* o *per compressione*. E così noi trovammo rammollimento della zona compressa, presenza di fibre varicose (da attribuire al rigonfiamento di esse fibre determinato da edema da ristagno), presenza di gocciole di mielina e di grasso (da disgregazione delle fibre nervose), corpi granulosi ecc. Per aumento di pressione sanguigna a causa dell'ostacolo frapposto alla circolazione per le persistenti alterazioni delle pareti vasali dovute all'alcool e di cui fa fede il reperto di vasi spinali abnormemente ispessiti ad una certa distanza dal focolaio traumatico, per gli effetti degenerativi che il trauma e la compressione che ne conseguì dovettero indurre non meno che sugli altri tessuti sulle tonache vasali (cfr. a questo proposito il Minor), ed infine per le suaccennate condizioni fisiologiche di minore resistenza che presentano i vasi della sostanza grigia di fronte a quelli della sostanza bianca ne conseguì la rottura di un vaso della sostanza grigia. E l'emorragia coinvolse nella sua furia distruttrice i nuclei di origine del nervo frenico, che sono appunto scaglionati attorno al canale centrale fra il IV ed il V segmento cervicale, il che spiega la morte in compendio per paralisi respiratoria.

Che un'ematomielia possa verificarsi nel corso di una mielite traumatica non è fatto rarissimo. Ricordo quanto afferma il Gowers il quale, nel capitolo dell'emotomelia a proposito delle possibili complicanze che possono insorgere (1) si esprime così: « Talora sorgono sintomi di mielite ascendente o discendente, « la prima delle quali può essere causa di morte coll'impedire l'azione dei « muscoli della respirazione. *Tale estensione è prababilissima in casi di emor-* « *ragia mielitica, in cui lo stravaso non è altro che un incidente nel decorso* « *di una infiammaziane iniziantesi* ». *A fortiori*, mi permetterei di aggiungere io, in casi nei quali la circolazione del midollo è ostacolata da impedimenti meccanici ed in cui le pareti vasali sono alterate. D'altra parte non si potrebbe spiegare diversamente l'esito fatale. L'autopsia non fece riscontrare alterazioni tali in altri organi da potere ad essi attribuire la causa della morte in com-

(1) Gowers, loco citato, pag. 403.

pendio, l'infermo si trovava in uno stato di progressivo miglioramento, e non presentava alcuno stato infettivo in atto. Finalmente, come più sopra si è detto il sangue stravasato avea apparenza di freschissimo, e non quella di un sangue fuoriuscito da una diecina di giorni, nè all'esame microscopico si rinvenne attorno al focolajo emorragico un principio di addensamento di glia come suole verificarsi nelle emorragie che datano da qualche tempo. Per concludere, seguendo la ripartizione schematica, che delle lesioni spinali traumatiche ha istituito il Minor, noi dobbiamo ritenere che nel nostro paziente si ebbe: 1° in primo tempo una locale contusione e compressione del midollo spinale in corrispondenza del VII-VIII segmento C e forse anche del I D; 2° in seguito si sviluppò una mielite traumatica locale ed a monte del punto infiammato, un focolajo localizzato ematomielico, favorito dalle condizioni non buone delle pareti delle arterie spinali.

Prima di finire piacemi dire qualche cosa intorno al reperto istologico da me rilevato, nei limiti inferiori del focolaio ematomielico, di fibre disposte ad arco di cerchio colle convessità rivolte fra di loro in modo da ricordare nell'insieme una figura cariocinetica. Orbene questo reperto non è nuovo nello studio delle alterazioni traumatiche del midollo spinale; basta all'uopo consultare il lavoro che il Van Gieson ha dedicato allo studio sistematico delle alterazioni, che si possono indurre artificialmente mercè traumi nel midollo spinale (1), e l'apposito capitolo del Minor sui disordini meccanici vitali e prodotti artificiali postmortali nei traumatismi del midollo (2). Da essi risulta che per effetto di un trauma agente sul midollo spinale, (trauma che nella sua essenza non è altro che un'alterazione artificiale prodotta durante la vita) si possono osservare i più strani reperti e le più insolite configurazioni di tutti i diversi sistemi che compongono il cordone spinale nella sostanza bianca. La più tipica fra le alterazioni artificiali consiste nella modificazione del decorso delle fibre, le quali da verticali divengono orizzontali e si dispongono spesso a guisa di arco di cerchio, di circonvoluzioni spirali. Queste ultime anzi talvolta vennero scambiate con dei falsi neuromi e come tali descritte oppure interpretate quali eterotopie di natura congenita od acquisita. E che ciò sia verissimo lo conferma il caso di Wille, da me sopra citato, in cui un po' più in basso del focolaio ematomielico si notavano delle anomalie nella configurazione della sostanza bianca simili a quelle alle quali fu dato nome di *neuroma del midollo* (3); lo conferma il caso mio.

---

(1) V. GIESON. *The Artefacts of the nervous system.* New York Med. Journ, September-October 1892.

(2) MINOR. In MINOR e FLATAU, *Anatomia Patologica del sistema nervoso.* Traduzione italiana, pag. 750

(3) WILLE. *Ueber einem Fall vom Hämatomyelie in Cervicalmark über artificielle Configurationsanomalien und über das sogennante « Neuroma verum » des Rückenmarks.* Arch. f. Psych,, Bd. XXXI, H. 3, 1899.

Riassunto.

In conclusione si trattava di un individuo di età non giovanile e piuttosto dedito al vino, che in seguito ad un forte trauma sulla regione cervicale posteriore presentò in primo tempo:

a) Paraplegia flaccida con abolizione dei riflessi profondi e superficiali quasi completa. Limitazione bilaterale dei movimenti di estensione e dei movimenti più fini e più complessi della mano e delle dita. Anestesia per tutte le forme di sensibilità che a sinistra arrivava all'altezza della mammella, a destra ad un dito trasverso al disopra della cresta iliaca. Ritenzione completa di urine e feci.

Dopo pochi giorni presentava:

b) Paraplegia flaccida meno completa. Fenomeno del Babinski bilaterale. Contrazioni cloniche delle masse muscolari degli arti inferiori che si ridestavano colla semplice palpazione delle medesime. Ripristinamento quasi completo della motilità negli arti superiori. Anestesia che a sinistra arrivava alla cresta idiaca, a destra alla radice della coscia. Ritenzione completa di urine e feci.

Undici giorni dopo il trauma e mentre si trovava in uno stato di progressivo miglioramento morte in compendio per paralisi respiratoria.

All'autopsia si riscontrò:

a) lussazione della 5ª vertebra cervicale sulla 6ª con sporgenza dello spigolo superiore del corpo di quest'ultima sul canale vertebrale;

b) lacerazione di tutti i legamenti intervertebrali;

c) rammollimento del midollo in corrispondenza del VII-VIII segmento cervicale;

d) un vasto focolaio ematomielico di data recentissima, centrale, di forma tubulare che interessava il V, VI, VII ed VIII segmento cervicale, col centro nel V cervicale;

e) degenerazione dei fasci piramidali crociati, specie a destra dal focolaio ematomielico sino al IV-V segmento dorsale e di qualche altra fibra della sostanza bianca;

f) ispessimento delle pareti dei vasi arteriosi midollari, fibre varicose, goccioline di grasso e di mielina, corpi granulosi.

Sulla base di questo reperto è a ritenersi che l'ematomielia non sia avvenuta immediatamente dopo il trauma, ma che in primo luogo si siano avuti fenomeni di compressione acuta del midollo, ed in seguito per effetto della stessa degenerazione ascendente e discendente dei fasci della sostanza bianca e mielite traumatica di cui l'ematomielia fu l'incidente terminale, probabilmente favorita dal preesistente ispessimento delle pareti vasali, dovuto all'abuso del vino.

BIBLIOGRAFIA.

Oltre quanto è contenuto in proposito nei principali trattati di Patologia medica speciali, quale quello dell'EICHHORST, quello dello STRÜMPELL, nel TRATTATO DI MEDICINA di CHARCOT, BOUCHARD e BRISSAUD, oltre il notevolissimo studio del prof. G. MINGAZZINI: *Osservazioni Cliniche ed anatomo-patologiche relative all'ematomielia* (Pubblicazione per il XXV anno dell'insegnamento Chirurgico di F. Durante. Roma, 1898, vol. 2°), consultai utilmente anche i seguenti lavori:

GOWERS. *Siringo-emorragia del midollo spinale.* The Lancet, 1903, riassunta dal Policlinico, Sezione pratica, anno XI, fasc. 9.

LIVIERATO. *Considerazioni intorno ad un caso di ematomielia dorso-lombare primitiva.* Policlinico, Sezione pratica, 1906.

CH. ACHARD et CH FOIX. *Hématomyelie.* Revue Neur., 1909, p. 785.

LEYDEN. *Ematomielia.* Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1896, p. 770.

MOURATOFF. *Ematomielia tubarica infantile.* Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1897, 12 gennaio

DEJERINE et THOMAS. *Maladies de la moelle épinière.* Nel *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique.* Paris, Baillière, 1909.

J. LÉPINE. *Étude sur les hématomyelies.* Lyon, 1900.

LAX und MÜLLER. *Ein Beitrag zur Pathol. und patholog'sche Anatomie der traumatischen Rückenmarkserkrankungen.* Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, vol. XII, 1898.

PITRES et SABRAZÈS. *Étude clinique de l'Hématomyelie centrale.* Arch. de Médecine expérimentale, 1893, p. 460.

BAILEY PEARCE. *Traumatic Haemorragy into the spinal cord.* Medical Record, 7 aprile 1900, New York.

ID. *Focal haematomyelia.* Ib., 19 novembre 1898.

BERNHARDT. *Beitrag zur Lehre von der Hämatomyelia traumatica.* Neur. Centralblatt, 1900, n. 5.

MEDEA. *Sull'ematomielia della mielite.* Società Milanese di Medicina e Biologia, 31 maggio 1908.

K. MENDEL. *Hämatomyelie in Höhe des VIII Cervical und Dörsalsegments.* Berliner klin. Wochens., 15 Febbr. 1909, p. 320.

STOLPER. *Ueber traumat. Blutungen um und in das Rückenmark.* Chir. Sect. d. XII International Congr. in Moskau.

STOLPER. *Ueber Luxationen und Fracturen der Halswirbel* Allgem. Med. Central Zeitung, 1897, n. 9 e 10.

STOLPER. *Ueber die sogenannte Rückenmarkserschütterung.* Aerztliche Sachsverstündliche Zeit., 1890, n. 15, riassunto dal MINOR.

WAGNER und STOLPER. *Die Verletzungen der Wirbelsäule und des Rückenmarks.* Deutsche Chirurgie, 1898.

WESTPHAL A. *Ueber einen Fall von traumätischer Myelitis.* Arch. f. Psych., vol. XXXVIII, fasc. 2°, p. 554.

VIZIOLI. *Malattie della sostanza del midollo spinale.* Nel *Trattato italiano di Patologia e Terapia medica.* Vol. 2°, parte 3ª, Milano, Vallardi.

II.

A proposito di un caso di mielite acuta a tipo ascendente con speciale reperto batteriologico

per il dott. G. CATOLA
libero docente di neuropatologia nel R. Istituto di studi superiori in Firenze.

Nella nota presente ci proponiamo di illustrare brevemente una osservazione anatomo-clinica di mielite acuta, osservazione che si distacca dal novero dei casi congeneri più comuni sia per la sua eziologia, o, più esattamente, per il reperto batteriologico che ci fu dato di mettere in evidenza, sia anche per il quadro complessivo delle lesioni istologiche riscontrate.

Osservazione clinica. — C... M..., di 17 anni, cucitrice, entra all'ospedale Broca il 31 gennaio (1).

Anamnesi. — Padre morto di affezione cancerosa; la madre di peritonite puerperale tre mesi dopo la nascita della paziente. Nei suoi antecedenti personali non troviamo registrata nessuna malattia degna di nota: fu sana fino alla fine del luglio passato, epoca in cui venne contagiata contemporaneamente di lue celtica e di blenorragia. Ebbe ulcera vulvare nell'agosto e roseola in ottobre. Non presentò mai nè placche muccose nè cefalea. L'infezione blenorragica si era manifestata 15 giorni avanti l'apparizione del sifiloma. Fu curata all'ospedale Broca dal 4 agosto al 15 novembre con liquore di Van Swieten per bocca. Dal 14 novembre al 31 gennaio fece uso di sciroppo di protoioduro di ferro e di pillole di protoioduro di mercurio prescrittele da un medico di città.

Stato presente. — Buone le condizioni di nutrizione generale; costituzione fisica robusta, intelligenza vivace. Il 27 gennaio la paziente si coricò in perfetta salute, ma alle 3 del mattino si risvegliò con violenta cefalea, localizzata sopratutto alla regione fronto-orbitaria. Gli accessi, assai intensi, di cefalea si ripeterono nelle notti successive con perdita completa del sonno. Il 28 gennaio la malata provò per la prima volta informicolimento e intorpidimento alle estremità inferiori con la sensazione di acqua fredda scorrente sotto la pelle. Ebbe anche vomito bilioso. Il giorno successivo si ripetè il vomito e si manifestò un notevole indebolimento delle gambe che nella notte dal 29 al 30 si trasformò in paraplegia completa. Chiamato il medico la mattina del 30 riscontrò paralisi degli arti inferiori ed elevazione termica. La sera dello stesso giorno anche il braccio sinistro si paralizzò completamente.

Giova notare a questo proposito che la mattina del 31, allorchè la paziente fu condotta all'ospedale, il braccio sinistro erà già in preda a parestesie e ad un tremore rassomigliante al tremore intenzionale. Tremava un po', ma assai meno, anche il braccio destro. A cominciare dal 30 la malata ebbe tendenza alla ritenzione urinaria, ma il 1° febbraio perdette le urine senza accorgersene. Il contatto delle coperte le arrecava gravissima molestia e si dovette rimediarvi ponendo un arcuccio nel letto. L'iperestesia cutanea era notevolissima anche alla palpazione. Il 1° febbraio fu praticata la puntura lombare che dette scolo rapido, ma senza getto, di 10 cm. cubi di liquido chiaro e trasparente. Centrifugato fece rilevare una linfocitosi estremamente abbondante. I linfociti apparivano un po' più grandi e un po' più chiari, ma senza maggior quantità di protoplasma, dei linfociti che ordinariamente si riscontrano nella tabe dorsale. Con questo liquido furono fatte culture in brodo, gelosio e gelosio-ascite. In quest'ultimo mezzo culturale si ottenne lo sviluppo di cocchi riuniti in grandi massi e poco colorabili, cocchi generalmente riuniti a 4 a 4.

2 febbraio. — Qualche dolore rachialgico nella regione della puntura lombare. Sensazione di freddo e di intorpidimento al braccio destro. La vescica è così ripiena e distesa da raggiungere la linea ombelicale; vi è però stimolo costante a orinare. La paziente si lagna di un vivo dolore in corrispondenza del tendine di Achille sinistro ed ha sensazione di estrema pesantezza con accentuata iperestesia alle gambe. In contrapposizione a questi disturbi subbiettivi la sensibilità obiettiva, saggiata in tutte le sue varie forme, apparisce completamente normale. Così pure il senso muscolare e quello stereognostico. I riflessi rotulei sono completamente aboliti e ciò fino dal 30 gennaio. Gli alluci rimangono immobili agli stimoli portati sulla pianta del piede, quantunque perfettamente bene avvertiti. Abolizione dei riflessi olecranico e radiale a sinistra; l'olecranico è abolito anche a destra, ma non il radiale. Riflesso addominale assente. Nessun disturbo gastrico. Lingua suburrale. Apparecchio circolatorio: polso frequente (116 pulsazioni) con un po' aritmia; toni cardiaci normali. Respirazione a tipo toracico superiore, un po' difficile. Il diaframma pare funzioni relativamente bene. Sbadiglio frequente. Si pratica la sondatura della vescica ed il passaggio della sonda attraverso l'uretra è bene avvertita.

3 febbraio. — La malata respira penosamente ed ha qualche difficoltà a par-

(1) Debbo il caso al dott. Léri, medico degli ospedali di Parigi e prendo qui l'occasione per indirizzargli i miei più vivi ringraziamenti.

lare. Si lagna anche di difficoltà a muovere il collo. Lo stato di nutrizione generale rimane buono. Nel pomeriggio si pratica una iniezione di 0,06 gm. di benzoato di mercurio ed un'altra di collargolo (0.08 gm.) nella vena cefalica sinistra. Alle 18 nuova puntura lombare. Sgorgo di liquido limpido, a getto nella quantità di 15 cmc. Nel sacco durale si inietta mezzo centg. di una soluzione di benzoato di mercurio all'1 %. Dopo l'iniezione la malata si lagna di mal di testa e di rachialgia.

La contrattilità faradica è normale in corrispondenza degli arti superiori, ma apparisce estinta in modo completo in tutti quanti segmenti degli arti inferiori almeno per correnti di modica intensità. L'estrema iperestesia elettrocutanea impedisce di insistere in questo esame e di impiegare correnti un po' intense.

4 febbraio. — Si nota un leggero miglioramento. La respirazione è più facile; l'aritmia cardiaca è scomparsa. Il polso è assai frequente (132 pulsazioni). Torpida la reazione pupillare alla luce. Gli altri sintomi rimangono invariati. Si praticano altre tre iniezioni: una intramuscolare di gm. 0.06 di benzoato di mercurio; una intravenosa di collargolo (0.10 gm.) ed una intrarachidea di 0.015 gm. di benzoato di mercurio. Continua la ritenzione urinaria.

5 febbraio. — Stato stazionario. Iniezione sottocutanea di 0.06 gm. di benzoato di mercurio.

6 febbraio. — Diarrea e dolori addominali vivi. Ritenzione urinaria. Pulsazioni 134. Temperatura 38. Altra iniezione di 0.06 gm. di benzoato di mercurio e frizione di collargolo.

7 febbraio. — Alla sera il polso sale a 158 battute forti e regolari. Nessun rumore cardiaco anormale. Temperatura 38.7; iniezione di 0.05 gm. di benzoato di mercurio.

8 febbraio. — Piccola ulcerazione alla regione glutea destra. Pulsazioni 144; respirazioni 34; temperatura 38.7. Iniezioni e frizioni mercuriali come nel giorno antecedente. Iniezione di 0.03 gm. di morfina.

9 febbraio. — L'ulcerazione glutea si estende. Iniezioni di 0.04 gm. di benzoato di mercurio. Temperatura 38.3. Nel pomeriggio si pratica la puntura lombare seguita da iniezioni di benzoato di mercurio. Dopo centrifugazione del liquido estratto, l'esame microscopico fa notare nel sedimento ottenuto molti globuli rossi privi di emoglobina, ciò che dimostra che non derivano da sangue mescolatosi eventualmente col liquido cefalo-rachideo durante la puntura.

10 febbraio. — Stato stazionario.

11 febbraio. — Difficoltà a respirare e ad espettorare.

13 febbraio. — Incontinenza delle feci e ritenzione dolorosa delle urine. Gli arti superiori sono sempre paralizzati e flaccidi. La mobilità del braccio sinistro sembra migliorata. Temperatura 38.3; pulsazioni 130. Ictus cardiaco validissimo. Respirazioni 26; diaframma poco mobile. Pupille ineguali. Iniezione sottocutanea di 0.05 gm. di benzoato di mercurio.

La malata muore il giorno seguente.

Autopsia. — Intensa congestione della pia madre del midollo lombare e leggerissimo opacamento della pia meninge cerebrale. Niente altro di notevole all'esame microscopico. Reni e polmoni normali. La milza è piccola e un po' diffluente. Il fegato presenta su tutta la sua convessità a destra, qualche macchia di decolorazione. Salpingite suppurativa a destra con integrità dell'ovaia; salpingite leggera a sinistra. Niente altro di notevole.

***

Come abbiamo veduto, in questo caso durante il corso della malattia furono praticate diverse punture lombari ed il liquido cefalo-rachideo fu ogni volta sottoposto ad esame istologico e batteriologico. I resultati possono esserne riassunti come segue.

Puntura del 1° febbraio. — 10 cmc. di liquido cefalo-rachideo limpidissimo. Linfocitosi abbondantissima quasi pura, salvo il 10 % di cellule grandi, chiare, a nucleo poco evidente, tra cui alcune vacuolizzate (cellule meningee?) Ammasso di microbi poco colorabili simili a diplococchi generalmente riuniti a tetradi. Con

questo liquido furono fatte culture col seguente esito: un tubo di brodo intorbidato il 3 febbraio; il 4 al fondo del tubo si era formato un filamento mucoso senza aumento dell'intorbidamento. Un tubo di gelosio ed uno di gelosio-ascite: al 4° giorno si ebbe sviluppo di una cultura bianca, madreperlacea, brillante non aderente al gelosio. L'esame microscopico mostrò trattarsi di tetradi nettissime, in parte ammucchiate in parte scisse in diplococchi disposti a due a due con le facce ravvicinate leggermente appiattite.

Puntura del 3 febbraio. — Si ottengono presso a poco gli stessi resultati che nella puntura precedente. Alla terza puntura (4 febbraio) non si estraggono che due gocciole di liquido cefalo-rachideo che rimangono sterili.

4ª puntura. — L'ago si occlude e non esce che una goccia di liquido cefalo-rachideo sanguinolento. Si semina in gelosio e a cominciare dal giorno seguente si ottiene un bello sviluppo di numerose colonie di tetragono. In brodo si ha egualmente sviluppo di tetragono.

5ª puntura, 9 febbraio. — Si ottiene sviluppo di tetragono in un terreno nutritivo costituito da brodo e liquido cefalo-rachidiano.

Esame del sangue estratto l'8 febbraio. Leucocitosi considerevole, globuli rossi ben colorati; solo qualcuno di essi è deformato, affilato a spola o vacuolizzato.

Tra i leucociti si potevano distinguere:

Leucociti polinucleati eosinofili 0.8 %.

Leucociti polinucleati neutrofili 80 %.

Leucociti grandi e medi 17.62 %.

Linfociti mononucleati 2 %.

Il sangue seminato in brodo diede sviluppo di tetragono che trasportato in gelosio dette ugualmente origine a tetragono puro.

Riassunto. — Infezione sifilitica e blenorragica sviluppatasi contemporaneamente in una ragazza fino allora completamente sana. Roseola specifica due mesi e mezzo circa dopo il contagio. Cura ferruginosa e mercuriale a più riprese.

Tre mesi dopo la comparsa della roseola, intensa cefalea, elevazione termica, parestesie e paresi degli arti inferiori, paresi che in tre giorni si trasformò in paraplegia completa con abolizione dei riflessi tendinei e cutanei e disturbi degli sfinteri. Al 4° giorno di malattia diffusione delle parestesie e della paralisi al braccio sinistro e al 6° giorno al braccio destro. Tremore delle braccia prima di essere paralizzate. Nessun disturbo notevole della sensibilità obiettiva superficiale e profonda. Disturbi respiratori e tachicardia a cominciare dal 5° e 6° giorno di malattia. Escara sacrale all'11° giorno. Esito letale al 15°. Linfocitosi abbondante a cominciare dai primi giorni di malattia. Punture col liquido cefalo-rachideo e col sangue: sviluppo di tetragono.

Diagnosi clinica. — Mielite acutissima a tipo ascendente (p. Di Landry).

Esame macroscopico del midollo. — Tessuto midollare fortemente iperemico nella regione lombo-sacrale. Qua e là, sulla superficie di sezione, si notano molte piccole emorragie.

Esame microscopico della pia madre. — Nella regione lombare la pia madre, trattata coi metodi di doppia colorazione, apparisce infiltrata un po' dappertutto in tutta quanta la sua circonferenza, ma l'infiltrazione è particolarmente notevole in

corrispondenza della superficie antero-laterale del midollo. È abbondante sopratutto intorno ai vasi che spesse volte appaiono circondati completamente da densi manicotti di elementi cellulari: tra i vasi, le più colpite sono le vene.

Il sepimento meningeo che s'insinua nel solco longitudinale anteriore è poco infiltrato. A forte ingrandimento si può stabilire che l'infiltrazione occupa con prevalenza l'avventizia vasale ed il tessuto circostante.

La maggior parte degli elementi d'infiltrazione è costituita da linfociti. Mescolati a questi, e più specialmente alla periferia delle zone infiltrate, si vedono numerosi nuclei più chiari dei primi a forma svariata, ma frequentemente ovalari con granulazioni poco numerose e ben distinte. Alcuni di essi sono molto grandi, assai chiari, fogliacei. Oltre a queste due categorie di elementi se ne notano altri numerosissimi, specialmente nel connettivo che separa vasi vicini, con protoplasma abbondante, forma rotondeggiante o poligonale, nucleo rotondo, più o meno intensamente colorato.

In mancanza di colorazioni adatte, questi elementi non possono essere identificati in modo completo, ma non è improbabile si tratti di cellule plasmatiche. In alcuni punti e sopratutto intorno ai vasi più grossi, come, per esempio in corrispondenza dell'A. spinale anteriore, si nota un ragguardevole numero di nuclei polimorfi di grandezza variabilissima, da nuclei piccolissimi, quasi puntiformi, a nuclei grandi d'aspetto vescicolare. I vasi della pia madre sono tutti quanti fortemente ripieni di sangue con pareti più o meno fortemente infiltrate.

Midollo spinale. — Doppie colorazioni. Metodo di Nissl.

Il primo fatto che risalta subito è la grandissima prevalenza di lesioni in tutta quanta la sostanza grigia, sopratutto nel dominio delle corna anteriori. I vasi sono fortemente iperemici ed accompagnati da una infiltrazione più o meno abbondante. A partire dal 4° segmento lombare e scendendo un po' verso il basso si nota che in parecchi punti sono avvenute numerose emorragie di varia estensione: le più grandi sono ben visibili anche a occhio nodo. Queste emorragie si sono prodotte ora in punti completamente liberi da infiltrazioni, ora invece in zone fortemente infiltrate. Il canale centrale è ricolmo, in tutta quanta l'estensione del midollo lombo-sacrale, da un ammasso di nuclei fortemente colorati.

La sostanza bianca, esaminata a piccolo ingrandimento, offre alla osservazione alterazioni notevolmente più leggere di quello della sostanza grigia.

Le alterazioni maggiori sono localizzate nelle parti anteriori dell'organo, contigue alle lesioni meningee più sopra descritte, e sono quasi esclusivamente rappresentate da notevole dilatazione delle maglie nevrogliche che appaiono vuote (*Lüchenfeld, blasiger Zastand*). Anche in corrispondenza delle zone radicolari posteriori si osservano fatti analoghi. Nella sostanza bianca rari appaiono i vasi leggermente infiltrati.

A forte ingrandimento si constata che le lesioni della sostanza grigia sono estremamente gravi e ciò in particolar modo in corrispondenza della corna anteriori. All'altezza del 4° segmento lombare, ove la infiltrazione o le piccole emorragie raggiungono la loro massima esplicazione, non si osserva più che qualche resto di cellula gangliare; della maggior parte di esse non rimane alcuna traccia. Esiste invece ancora qualche cellula nella sostanza intermedia e nelle colonne di

Clarke per quanto o completamente acromatica o contenente poche zolle cromatiche alla periferia del corpo cellulare.

L'esame a forte ingrandimento conferma che le lesioni più appariscenti sono quelle dei vasi e del tessuto perivasale. I capillari sono così ripieni di sangue che il reticolo da essi costituito, quando non sia mascherato dalle infiltrazioni e dalle emorragie, assume marcatissimo risalto dando l'illusione di un aumento notevole di vasi. L'infiltrazione vasale e perivasale corrisponde in gran parte a quella osservata nella pia madre. Essa risulta costituita da linfociti, da qualche leucocito, da cellule a forma epitelioide, a diagnosi istologica non è bene precisabile per mancanza di colorazioni specifiche, di nuclei di nevroglia polimorfi e di volume variabile, talora molti grandi (*Monsterzellen*). In alcuni punti parecchie di queste cellule mostruose sono riunite in gruppi più o meno numerosi

Canale centrale. — Come più sopra abbiamo detto, il canale centrale è ripieno da un gran numero di elementi cellulari, che sono, per la massima parte, rappresentati da cellule con nucleo rotondo od ovale e protoplasma scarso (linfociti?). Soltanto alcune di esse posseggono un alone protoplasmatico assai ampio ed assumono forma ovale o poligonale. In certi tratti della parete del canale si notano delle sfiancature e delle rotture attraverso le quali si fanno strada gli elementi descritti nel suo interno per diffondersi nel tessuto circostante.

Radici spinali. — Nelle radici anteriori i vasi sono tutti molto ripieni di sangue e qualcuno presenta anche leggiera infiltrazione: inoltre qua e là alcune fibre nervose sono scomparse totalmente. Le radici posteriori sono assai più alterate. Oltre l'iperemia vasale, si notano spesso, specialmente intorno alle vene, infiltrazioni discretamente abbondanti, piccole emorragie intrafascicolari e fascetti di fibre radicolari completamente distrutti.

Vasi intramidollari. — Le lesioni più gravi si trovano nei vasi della sostanza grigia e specialmente in quelli delle corna anteriori. Essi son tutti, in misura maggiore o minore, infiltrati; spesse volte lo spazio perivascolare apparisce pium o eno dilatato e riempito da una sostanza chiara leggermente granulosa (trasudato coagulato). Frequentissime si notano le emorragie intorno ai vasi e sopratutto intorno a quelli infiltrati.

Le alterazioni vasali predominano in corrispondenza dell'arteria centrale o arteria del solco e nei suoi rami commissurali.

Queste sono le lesioni principali riscontrate a livello del midollo lombare. Delle analoghe, ma meno pronunciate, se ne riscontrano in tutto quanto il midollo fino al rigonfiamento cervicale. Il bulbo ed i centri superiori non furono esaminati.

Riassunto anatomo-patologico. — Leggera meningite acuta in tutta la estensione del midollo, ma più intensa all'altezza del midollo lombare. Poliomielite a tipo emorragico. Piccoli focolai sparsi di leucomielite.

Dovendo stabilire a quale categoria di mielite si debba ascrivere il caso presente si rende subito evidente che è affatto impossibile inquadrarlo per intero in uno dei tipi anatomo-clinici correnti. Difatti mentre per il decorso ed in parte anche per la sintomatologia, si dovrebbe includerlo nel capitolo della paralisi di Landry, per la grandissima preponderanza delle alterazioni nella sostanza grigia, dovrebbe essere considerata come un caso di poliomielite anteriore acuta. Se poi si tien conto

delle alterazioni meningee, assai pronunziate nel midollo sacro-lombare, dovrebbe essere invece riguardato come un esempio di meningomielite.

Per quanto si riferisce alle alterazioni anatomo-patologiche ed al loro meccanismo patogenetico si può dire che l'esame comparativo tra le lesioni parenchimatose e quelle vascolo-interstiziali mostra tra loro un costante parallelismo. Lesioni parenchimatose o, per meglio dire, lesioni delle cellule gangliari motrici senza concomitanti alterazioni vasali e perivasali non se ne osservano in alcun punto. Per le emorragie si può invece far rilevare che esse non sono sempre localizzate ai territori vascolari apparentemente più alterati, se si vuol giudicare la maggiore o minore gravità di lesione della parete dei vasi dalla maggiore o minore infiltrazione di essa e del tessuto circostante; difatti spesso, in corrispondenza dei focolai emorragici, non si osservano che scarsi elementi d'infiltrazione. Un altro reperto anatomico degno di rilievo è il fatto che la meningite acuta si trova sopratutto localizzata in quei segmenti ove le alterazioni poliomielitiche sono più accentuate, avendo in tal modo la chiara dimostrazione che le meningi possono ammalare anche quando il processo flogistico è limitato alle parti più centrali dell'organo e che, per conseguenza, meningite e mielite possono rappresentare due fenomeni concomitanti e non contingenti, com'è stato anche osservato nella più tipica poliomielite anteriore acuta. Si può inoltre far osservare che nel caso attuale, come in quelli di poliomielite acuta descritta dul Wickmann, le infiltrazioni vascolari si trovano non solo intorno alle arterie, siano esse centrali o periferiche, ma anche intorno alle vene.

L'osservazione da noi riferita ha notevole importanza dal punto di vista della eziologia. Per ripetere quanto abbiamo detto nell'anamnesi, nella nostra malata si trovavano in atto due infezioni; la blenorragica e la sifilitica, capaci, tanto l'una che l'altra, di dare eventualmente origine per proprio conto ad una mielite acuta. Però l'esame batteriologico sia del liquido cefalo-rachidiano che del sangue, non riuscì a svelare, come dicemmo più sopra, che un tetragono: completamente negativa riuscì la ricerca del gonococco. Aggiungerò che alcuni frammenti di midollo fissati in alcool e già inclusi in paraffina ed in celludina furono smontati e trattati coi metodi di Levaditi e Cajal, ma da quanto si può giudicare da una impregnazione rimasta un po' difettosa, non si potè rilevare in nessun punto la presenza dello spirochaeta pallida. Contro la natura sifilitica dell'affezione midollare sta anche il completo insuccesso terapeutico, per quanto la cura antiluetica fosse stata spinta assai energicamente. È quindi assai verosimile che nel caso attuale la mielite non tenga a nessuna delle due specificità e che, per conseguenza, essa costituisca uno di quegli esempi nei quali l'affezione spinale invece di esser dovuta all'azione dei germi patogeni dell'infezione principale in atto, sta piuttosto in rapporto con una infezione secondaria. Questa tesi fu sostenuta nel 1895 al Congresso di Bordeaux dal Grasset e venne poi appoggiata da osservazioni pubblicate da vari altri autori. Però se è verosimile che in alcuni casi l'infezione principale, specifica, possa agire esclusivamente creando condizioni favorevoli allo sviluppo di infezioni, e che le determinazioni morbose spinali debbano attribuirsi all'intervento dei comuni piogeni, non è men vero che la patologia sperimentale e numerose ricerche anatomo-cliniche e batteriologiche sono concordi nel provare che qualunque germe patogeno

PANTOPÒN

Nuovo preparato contenente l'intero complesso degli alcaloidi dell'oppio in forma solubile. **„ROCHE"**

INDICAZIONI:

1. Stati di sovreccitazione e di angoscia da nevrastenia e psicosi
2. Peritonite, tiflite e dopo interventi operativi sull'addome.
3. Coliche da calcolosi biliare e renale.
4. Diarree: azione più pronta dell'oppio.
5. Tossi: come aggiunta a misture antibechiche e calmanti.

MODI DI SOMMINISTRAZIONE:

a) per via gastrica: in cartine e compresse da gr. 0,01
b) per iniezioni: soluzione sterile al 2 % in fialette da cmc. 1,1

DOSI (secondo Sahli).

1 Compresse = dose singola: 1-2 compresse; 3-6 compresse pro die
2. Fialette = dose singola: 1 fialetta.

LETTERATURA: Prof. *H. Sahli*: „Ueber Pantopon". „Therapeutische Monatshefte". N. 1. 1909.
Dott. *Rodari*, Lib.-Doc.: Experimentell-biolog. Unrersuchungen über Pantopon „Roche" Therap. Monatsh N 50. 1909.
Dott. *F. Heimann*: „Klin. Beobachtungeu über die Wirkung des Pantopons" Münch Med Wochenschr N. 7. 1910



PANTOPÒN „Roche"

NOME DEPOSITATO

1. **Polvere** per spedizione di ricette: in flaconi smerigliati di gr. 5, 10, 25.
2. **Compresse** da 0,01 Pantopòn: flaconi da 20 compresse - Prezzo L. 1.50 al flacone.
3. **Soluzione** al 2 % in fialette da 1,1 cmc. saldate alla lampada.
   Prezzo: scatola di 6 fialette L. 3.00
   » » 12 » » 5.00

Basilea (Svizzera) F. Hoffmann-La Roche & C. Grenzach (Germania)

Rappresentante Depositario: AUGUSTO STEFFEN - MILANO, Via C. Stazio N. 4

è capace di provocare processi di mielite acuta. Vi è inoltre da osservare che il reperto del *bacterium coli* e dei banali piogeni, descritto in vari casi, può talora dipendere unicamente sia da eventuali inquinamenti culturali, sia, allorchè il materiale per l'esame batteriologico venne ricavato *post-mortem*, da possibili invasioni batteriche cadaveriche: spetta dunque all'applicazione sistematica della puntura lombare e all'esame batteriologico del liquido cefalo-rachideo ed anche del sangue il portare quella luce che ancora fa difetto nella oscura questione riferentesi alla parte che hanno le infezioni specifiche nella eziologia e nella patogenesi della mielite acuta, qualunque sia il tipo anatomo-clinico di essa.

Il reperto di un tetragono è assai importante specialmente perchè coincide con un analogo risultato ottenuto dal Sicard in un caso di paralisi di Landry e forse anche perchè ricorda il tetracocco riscontrato dal Geirsvold in parecchi casi di poliomielite anteriore acuta (1905).

Non è certamente questo il luogo di insistere a lungo sulle proprietà patogene di questo germe; ci limiteremo a ricordare soltanto che esso non possiede esclusivamente proprietà piogene ad azione locale, ma, come fino dal 1892 hanno affermato Mya e Trambusti, può anche, in certi casi, dar origine ad una infezione generale con le più svariate localizzazioni tra cui l'enterocolite e la peritonite, la broncopolmonite, la mastite, l'ascesso epatico, ecc. Sono invece relativamente assai rare le localizzazioni nervose, di cui nella letteratura medica non si trovano menzionate che le seguenti; 1° l'osservazione di Bezançon e Lapage, riferentesi ad una donna morta in un coma con un ascesso da tetragono puro nella regione rolandica inferiore, tetragono che, inoculato ad alcuni animali, produsse una setticemia generalizzata; 2° alcune osservazioni di meningite cerebro-spinale di Mitchell, Hellmann e Grewe e Oettinger. Nel caso di quest'ultimo il tetragono esisteva allo stato di purezza anche nel liquido cefalo-rachidiano proprio come nella osservazione da noi riportata.

Si può dunque concludere che il nostro caso rappresenta l'unico esempio di una mielite acuta determinata con molta probabilità dal solo tetragono, da un microrganismo, cioè, non ancora messo in causa nella eziologia di quest'affezione.

Riassunto.

Si tratta di una ragazza di 17 anni, contagiata contemporaneamente di sifilide e di blenorragia. Tre mesi dopo la comparsa della roseola specifica insorsero i seguenti sintomi: cefalea, elevazione termica, parestesie e paresi agli arti inferiori con disturbi sfinterici, paresi che in qualche giorno si trasformò in paraplegia completa, assumendo rapidamente il tipo di una paralisi ascendente acuta e portando a morte la paziente al 15° giorno di malattia.

L'esame istologico mise in evidenza un processo di mielite acuta a tipo emorragico, localizzato per la massima parte alla sostanza grigia delle corna anteriori del midollo spinale, nel territorio dell'arteria centrale del solco. La pia madre si presentava infiltrata un po' dappertutto ma specialmente in corrispondenza della superficie antero-laterale dell'organo.

L'importanza del caso consiste: 1°) nel reperto anatomo-patologico rappresen-

tato regolarmente da una poliomielite acuta a tipo emorragico, mentre la sintomatologia clinica aveva ricordato molto da vicino la paralisi di Landry e, inoltre, nella constatazione di un costante parallelismo tra le lesioni parenchimatose e le lesioni interstizio-vascolari, ciò che potrebbe stare in favore dell'opinione che ambedue le categorie di lesioni dipendano direttamente dalla stessa causa tossi-infettiva fondamentale invece di essere subordinate l'una all'altra come vorrebbero alcune teorie; 2°) nello speciale reperto batteriologico, sia nel sangue che nel liquido cefalo-rachidiano, di un tetrageno allo stato di purezza, unico batterio con cui, nel caso attuale, si dovrebbe riconnettere l'affezione sofferta dalla paziente, affezione che, per conseguenza, non dipenderebbe da nessuna delle due infezioni in atto e che dimostrerebbe come in alcuni casi l'affezione flogistica spinale sia da mettersi unicamente in rapporto con infezioni secondarie.

BIBLIOGRAFIA.

Bezançon et Lapage. Semaine médicale, 1899, p. 46.
Hellmann und Grewe. Centralblatt f. Backterologie.
Oettinger. *Deux cas de septicémie.* Soc. méd. des hôp., 2, II, 1906.

III.

R. Clinica medica di Genova
diretta dal Prof. E. Maragliano

Le sierositi influenzali

per il prof. G. GHEDINI.

Le sierositi (pleuriti, peritoniti) da influenza, possono essere secche o essudative, acute o croniche.

Le sierositi acute secche sogliono essere rappresentate da pleuriti uni o bilaterali, circoscritte o diffuse. Queste furono illustrate da: Morel-Lavallée (1), Galliard (2), Chatellier (3), Brochard (4), Fereol (5), Laurent (6).

La maggioranza degli AA. non segnala per tali forme speciali fenomeni clinici obiettivi o subiettivi, sostenendo che esse, come quasi tutte le flogosi congeneri, vengono manifestate dal dolore puntorio toracico, dalla tosse secca e stizzosa, da rumori di sfregamento o crepitii e che sono solo differenziate dai concomitanti o precedenti sintomi influenzali. Tuttavia qualcuno appare di diversa opinione. Morel-Lavallée assegna genesi e sede singolari al rumore di crepitìo (sotto pleurica), rilevabile in questi casi. Laurent giudica caratteristici tali rumori per la loro superficialità, irregolarità, ineguaglianza, ruvidezza. Tutti poi convengono nell'ammettere che esse possono essere primitive o secondarie a congestioni polmonari o a bronco-polmoniti; che hanno decorso breve ed esito favorevole.

Le sierositi acute essudative possono presentarsi con essudato sieroso, siero fibrinoso, purulento emorragico.

Ordinariamente sono isolate: pleuriche uni e bilaterali, o peritoneali; quasi mai sono associate (polisierositi). Più frequenti delle peritoneali sono le pleuriche.

Le pleuriti essudative influenzali furono illustrate da: Brochard, Bucquoy (7), Meunier (8), Chatellier, Jarré (9), Laveran, Netter, Crespin, Copter e Tanton (10), Le Gendre (11), Kundrat (12), Kahler (13), Weichselbaum (14), Pfeiffer (15), Fränkel (16), Gerhardt (17), Curschmann (18), Heubner, Auerbach (19), Filutoff (20), Campora (21), ecc. ecc.

La maggioranza degli AA. non segnala per queste forme speciali fenomeni obiettivi e subiettivi oltre a quelli propri dell'influenza, sostenendo che esse, come quasi tutte le flogosi congeneri, vengono manifestate dal dolore, dalla tosse, da ottusità mobili, da abolizione del fremito vocale e dei rumori respiratorî, ecc. ecc., che esse possono essere primitive o secondarie ad altri processi flogistici, specie polmonari.

Relativamente alla costituzione dell'essudato risulta che esso più frequentemente apparve discretamente e talora fortemente corpuscolato, così da assumere l'aspetto del vero pus e da costituire il cosidetto empiema. I globuli bianchi erano in prevalenza mononucleati o linfociti.

Le forme ad essudato sieroso e sierofibrinoso, che dalla conoscenza dei casi pubblicati sembrano più rare, hanno in genere decorso breve e mite, ed esito favorevole.

Quelle ad essudato purulento, hanno decorso più lungo e più grave e richiedono l'intervento chirurgico. (Tali variazioni di decorso sono in dipendenza della qualità e virulenza dell'agente generatore).

Le peritoniti essudative influenzali furono illustrate da Leichtenstern (22), Kundrat, Kelsch e Antony (23), Wallis, Buchleim (24), Sirotinin, Isnardi (25), Cnyrin, Kuskow (26), Laveran, Guyot, Iürgensen, ecc.

Anche per la loro sintomatologia locale e generale, devo ripetere qui quanto scrissi or ora intorno alle pleuriti, e cioè che tali peritoniti essudative sogliono evolvere con fenomeni analoghi alle congeneri: (dolori addominali, nausea, vomiti, singhiozzo, diarrea o paresi intestinale e vescicale, ottusità mobile o circoscritta (peritoniti circoscritte), febbre, ecc.; che esse possono essere primitive o secondarie ad altro processo flogistico, specie intestinale (enteriti, appendiciti). Con relativa frequenza venne rilevata peritonite circoscritta consecutiva a tiflite o appendicite (Teissier), a splenite necrotica (Kuskow), a metrite. Anche l'essudato delle peritoniti influenzali risultò in genere riccamente corpuscolato, spesso di aspetto purulento.

Tali forme hanno ordinariamente decorso grave: vi influisce non poco la lesione enterica primitiva.

La flogosi acuta concomitante di varie sierose (polisierosite) è assai rara nella influenza. Fu osservato qualche caso di contemporanea pleurite e peritonite (Kundrat e Guyot, Jarre) o l'una immediatamente successiva all'altra. Si trattava di forme secondarie ad altre localizzazioni, ad essudato purulento, cioè di forme ben diverse da quelle che rappresentane il tipo della polisierosite classica.

Kretz (27) però ha descritto un caso di polisierosite cronica ad essudato sierofibrinoso, con reperto bacterico positivo specifico che a questo tipo si avvicina; e Hibler (28) un caso analogo ma a decorso acuto e complicato con polmonite e meningite.

Quali deduzioni è permesso ritrarre dai risultati delle ricerche intese a determinare la genesi eziologica delle sierositi influenzali? O, con altre parole, quale reperto batterico hanno esse offerto?

I reperti ottenuti dagli osservatori che si sono occupati dell'argomento si possono separare in quattro gruppi:

Un primo è costituito dai reperti negativi: tali reperti ebbero Verneuil (29), Aschoff, Borchardt, Israel, Dopter e Tanton (30), ecc.

Un secondo è costituito di reperti positivi per germi diversi dallo specifico della influenza: tali reperti ebbero Kundrat, Leichtenstern (31), Vaillard e Vincent (32), Kirchner, Weichselbaum (33), Nikiroff, Bouchard, Crespin, Laveran, i quali riscontrarono stafilococchi o streptococchi o isolati o associati; Beni, Pfeiffer (34), ecc. i quali riscontrarono stafilocchi e diplococchi associati; Goldscheider, Bein, ecc. i quali riscontrarono diplococchi di Fraenkel; Jarron (35) che vi riscontrò il diplobacillo o streptococco di Teissier, Roux e Pittion; Letulle che vi riscontrò il bacillo di Friedländer.

Un terzo è costituito di reperti positivi per germi diversi, tra questi però va annoverato il bacillo dell'influenza. Tali reperti ebbero: Bruschettini (36), che vi riscontrò il bacillo dell'influenza con lo stafilococco, Giarrè e Picchi (37) che vi riscontrarono il bacillo emofilo (dell'influenza?) con lo stafilococco (*post mortem*) in morbillosi, Pacchioni (38) che vi riscontrò il bacillo emofilo con lo stafilococco ma *in vivo*.

Un quarto infine è costituito di reperti positivi per il solo bacillo della influenza. I casi a me noti sono i seguenti:

Due di Pfeiffer (39): si tratta di due pleuriti purulente consecutive a morbillo con esito mortale. Il bacillo dell'influenza si rinvenne nel pus pleurico *post mortem*.

Un caso di Hajech (40): si tratta di un bambino di cinque anni con pleurite purulenta consecutiva a bronco polmonite acuta. Anche in questo il bacillo fu rinvenuto *post mortem*.

Un caso di Hegerstedt (41): si tratta di una pleurite essudativa purulenta con contemporanea pericardite purulenta. Decorso febbrile grave, esito sfavorevole. Il bacillo fu rinvenuto *post mortem* nel pus pericardico.

Un caso di Meunier (42): si tratta di un bambino di 20 mesi con pleurite essudativa purulenta consecutiva ad influenza. Il bacillo fu riscontrato *post mortem*.

Due casi di Giarrè e Picchi (43): il bacillo fu riscontrato *post mortem* in due essudati pleurici purulenti di due bambini morbillosi.

Tre casi di Pacchioni (44): nei primi due si tratta di bambini colpiti da pleurite essudativa purulenta entrambe complicate e successive a bronco-polmonite. Uno morì in 12° giorno di degenza, l'altro dopo 11 giorni in 25° di malattia. In tutti e due i casi il bacillo fu rinvenuto *in vivo* nel liquido pleu-

rico. Nel terzo caso si tratta ancora di una pleurite essudativa purulenta ma consecutiva a morbillo. Anche in questo il bacillo fu isolato *in vivo* dal liquido pleurico.

Un caso di Adrian (45): fu isolato il bacillo dall'essudato purulento peritoneale circoscritto.

Alcuni casi di Nobecourt e Paisseau (46): fu riscontrato il bacillo in alcune pleuriti consecutive a morbillo e pertosse.

Un caso di Kretz (47): si tratta di una peritonite a essudato siero fibrinoso, preceduta però da pleurite. Il decorso fu cronico. La ricerca fu eseguita *post mortem.*

Un caso di Fisch (48): il bacillo fu riscontrato in un essudato peritonitico sierofibrinoso.

Un caso di Hibler (49): si tratta di una peritonite ad essudato purulento con concomitante pleurite e complicata con meningite e polmonite e degenerazione grassa dei reni. La ricerca fu eseguita *post mortem* nel pus peritoneale.

Un caso di Beal (50): il bacillo fu riscontrato in un essudato pleurico purulento.

Un caso di Tedesco (51): il bacillo fu riscontrato *post mortem* nel pus pleurico di un soggetto morbilloso.

Un caso di Spät (52): si tratta di una pleurite purulenta iniziatasi bruscamente con dolore puntorio al torace. La febbre, della durata di 82 giorni, ebbe in complesso tipo remittente e fu piuttosto elevata (39°-40°). Il decorso fu grave, complicato da pionefrosi ed endocardite. L'esito fu sfavorevole, il bacillo fu rinvenuto *in vivo* nel sangue circolante.

Ai casi ora elencati aggiungo i seguenti osservati nella Clinica di Genova.

Sono tre casi di pleurite essudativa, un caso di pleurite secca, un caso di peritonite essudativa, due casi di polisierosite essudativa.

Tre di questi (n. 1, 2, 3) furono studiati e resi noti nel 1906 da me, tre (5, 6, 7) furono per mio consiglio e sotto la mia guida studiati dal dottor A. Connio, 1 (n. 4) rappresenta comunicazione nuova.

CASO I. — Letto n. 16. R... G... B..., di anni 45, entra in Clinica il giorno 23 gennaio 1906, muore il 15 marzo 1906.

Ereditarietà: indifferente.

Anamnesi personale, remota: ebbe bronco-polmonite sinistra a 23 anni, e ne guarì in un mese circa. Abusava di vino e di tabacco.

Anamnesi personale prossima: il giorno 10 gennaio avvertì malessere generale, miastenia, artralgie, cefalea e leggera febbre, fatti ai quali si aggiunsero due giorni dopo dolore puntorio nella regione ascellare sinistra, esacerbantesi coi movimenti respiratori, tosse secca e stizzosa.

Questi disturbi crebbero di intensità fino al giorno 21 gennaio in cui si alzò bruscamente la temperatura e comparvero diarrea e ambascia respiratoria. Perciò l'infermo decise di riparare in Clinica.

Esame obiettivo: T. 39.2, P. 104, R. 24.

Aspetto generale: indifferente.

Apparato respiratorio: fenomeni di flogosi bronchiale e di leggero enfisema a destra. A sinistra, dall'angolo della scapola in giù, si hanno fatti fisici di un versamento liquido libero. Nella parte soprastante al liquido fenomeni

di compressione del parenchima polmonare e di flogosi diffusa della mucosa bronchiale.

Apparato circolatorio: cuore spostato verso destra (arriva col suo margine interno quasi alla mediana). Toni netti, polso regolare, ritmico, frequente.

Apparato digerente: indifferente.

Fegato: limite inferiore abbassato.

Milza: leggermente aumentata di volume.

Apparato uropoietico: indifferente.

Decorso: nei primi dieci giorni le condizioni generali e lo stato dei vari apparati rimase pressochè invariato. La temperatura oscillò fra i 38 e i 39°, il polso fra i 90 e i 100°, il respiro fra i 24 e i 28°.

Nei primi giorni di febbraio le condizioni generali migliorarono leggermente, e migliorò anche lo stato dell'apparecchio circolatorio. Il versamento pleurico si ridusse e andò progressivamente diminuendo, la temperatura si abbassò così da toccare i 37° e non oltrepassare i 38°. Ma nella seconda metà di febbraio le condizioni generali peggiorarono. Apparvero fenomeni di bronco-polmonite circoscritta all'apice di sinistra e di lesa funzionalità cardiaca, si manifestarono fatti di enterite, il fegato diventò grosso, duro e dolente, aumentò il tumore di milza, e nelle urine si riscontrarono i segni chimici e morfologici di nefrite parenchimutosa acuta. Con queste varie lesioni si elevò la temperatura la quale arrivò e si mantenne verso i 39°, toccando spesso i 40 e i 40°.4.

Ai primi di marzo i fenomeni morbosi si aggravarono, la dispnea si accentuò, iniziò il delirio e la cianosi, tanto che il pensiero ricorse alla tubercolosi miliare.

Il giorno 15 marzo l'infermo venne a mancare.

Al tavolo anatomico si riscontrò: iperemia ed edema cerebrale. Focolai circoscritti di bronco-polmonite cronica interstiziale all'apice sinistro, che si presenta disseminato di tubercoli biliari atelettasico e ricoperto di spessa cotenna pleurica fibrinosa.

Scarso essudato sierofibrinoso nel cavo pleurico di questo lato. Congestione, edema del polmone destro con bronchite catarrale e tubercolosi miliare. Degenerazione torbida del miocardio. Periepatite ed epatite degenerativa. Turbecoli recentissimi nel parenchina renale, enterite catarrale con ulcerazioni tubercolari (2) nella parete del tenue. Tumore di milza con tubercoli recenti nel tessuto splenico.

Ricerche — Escreato: Quantità cmc. 30 nelle 24 ore di aspetto mucofibrinoso. Costituito di cellule epiteliali delle vie aeree superiori e dei bronchi, e di leucociti poli e mononucleati, di filamenti di muco e di detriti fibrinosi, batteri volgari scarsi, presente il bacillo dell'influenza.

Essudato pleurico: eseguita colla dovuta cautela la toracentesi il 23 gennaio, si attinsero circa 50 cmc. di liquido di aspetto sieroso, tenue, trasparente, di colorito pallido citrino, in cui, dopo breve riposo, si formò discreto reticolo fibrinoso. D. 1018.

Il potere *agglutinante* sul bacillo dell'influenza si dimostrò positivo sino alla proporzione di 1:200 dopo 3 ore.

L'esame *istologico e batterioscopico* eseguito con preparati a fresco e a secco, dimostrò la presenza di scarse cellule endoteliali di sfaldamento, isolate o riunite in piccoli gruppi, alcune con protoplasma e nucleo bene conservati, altri con protoplasma granuloso e vacuolizzato, e con nucleo in cariolisi o in picnosi, di scarsi leucociti polinucleati, di più numerosi elementi mononucleati, di detriti fibrinosi, di rare forme bacillari isolate o riunite in piccoli gruppi. Questi batteri, bene colorabili colla fucsina diluita, e non colorabili col metodo di Gram, hanno forma varia, o corti e sottili, o simili a minuti

fusi, o simili a diplococchi. L'esame *culturale* eseguito mediante seminagione in agar mette in evidenza il bacillo dell'influenza.

L'esame *culturale del sangue* eseguito il 25 gennaio mette in evidenza il bacillo della influenza.

Siero-diagnosi positiva all'1:140 dopo 3 ore per il bacillo dell'influenza.

Esame culturale del succo splenico; positivo per il bacillo dell'influenza. Nessun altro germe.

Diagnosi: infezione influenzale.

Bronchite e enterite catarrali.

Pleurite essudativa, sierofibrinosa sinistra da bacillo dell'influenza.

Caso II. — Letto n. 1. A... L..., di anni 25, entra in Clinica il 21 marzo 1906, esce il 29 marzo 1906.

Ereditarietà e anamnesi personale remota: indifferente.

Anamnesi personale prossima: il 17 marzo comparvero i primi disturbi caratterizzati da malessere generale, disappetenza, abbattimento, mialgie diffuse, cefalea, corizza, febbre. Ai quali fatti il giorno 19 si aggiunse dolore puntorio nella regione mammaria destra, tosse secca e stizzosa, e quindi anche ambascia respiratoria. Questi disturbi crebbero di intensità nei giorni successivi fino al momento della sua entrata in clinica avvenuta il 21 marzo.

Esame obiettivo: T. 38, P. 70, R. 20.

Conformazione regolare, costituzione robusta, nutrizione buona.

Apparato respiratorio: a destra dell'angolo della scapola in basso fenomeni di versamento liquido nel cavo pleurico. Al di sopra del liquido fenomeni di leggera flogosi bronchiale. Leggera flogosi bronchiale esiste pure a sinistra. Tutti gli altri *apparecchi* si mostrano normali.

Decorso: le condizioni generali e quelle locali dell'apparecchio respiratorio andarono progressivamente migliorando. La temperatura media del giorno 22 fu di 37.6; nel giorno successivo l'ammalato era apiretico.

L'essudato pleurico era quasi completamente riassorbito il giorno 25, e il 27 marzo l'infermo era perfettamente guarito.

A carico degli altri apparecchi nulla di nuovo.

Ricerche — Escreato: quantità cmc. 50 nelle 24 ore, di aspetto mucopurulento. L'esame microscopico fa rilevare cellule epiteliali delle vie aeree superiori e dei bronchi, leucociti poli e mononucleati, batteri volgari. Presente il bacillo dell'influenza.

Essudato pleurico: con le necessarie cautele venne eseguita il 22 marzo la toracentesi, e si estrassero circa 100 cc. di liquido sieroso, tenue, di colorito giallognolo in cui dopo breve riposo, si formò considerevole reticolo fibrinoso. D. 1017.

Potere agglutinante: sul bacillo dell'influenza positivo fino alla proporzione di uno per 200 dopo tre ore.

L'*indagine citologica* eseguita con preparati a fresco e a secco dimostra la presenza di scarse cellule endoteliali di sfaldamento isolate o riunite in piccoli gruppi, in maggioranza ben conservate, di scarsi leucociti polinucleati, di più numerosi monucleati, tra cui prevalgono i linfociti, rarissime forme bacillari più o meno tipiche colorabili colla fucsina diluita, non colorabili col Gram.

L'*esame culturale* mise in evidenza il tipico bacillo della influenza in cultura pura.

L'esame culturale del *sangue* eseguito il 21 marzo fu positivo per il bacillo della influenza. Nessun altro germe.

Esame culturale del succo splenico: positivo per il bacillo dell'influenza.

Siero-diagnosi: positiva all'1:80 dopo quattro ore per il bacillo dell'influenza.

Diagnosi: infezione da influenza.

Setticemia da influenza.
Bronchite catarrale.
Pleurite sierofibrinosa destra da bacillo della influenza.

Caso n. 3. — Letto n. 21. B... B..., di anni 28, entra in Clinica il 15 gennaio 1909, esce il 14 febbraio 1900.

Ereditarietà: indifferente.

Anamnesi personale remota: a otto anni fu affetto da pleurite sinistra durata un mese circa. In seguito ad eccezione di alcune ulceri veneree contratte da 20 e a 21 anni complicate entrambe da linfoadenite inguinale suppurata, stette sempre bene.

Anamnesi personale prossima: il giorno 4 gennaio fu colto bruscamente sul lavoro da leggeri brividi ripetuti di freddo, cefalea, catarro naso-faringeo, miastenia e algie diffuse alle varie articolazioni. Contemporaneamente comparve tosse con scarso espettorato muco-purulento, ed un dolore puntorio che l'ammalato localizza all'8° spazio intercostale sinistro lungo la linea ascellare posteriore, dolore esacerbantesi coi movimenti respiratori e coi colpi di tosse. I fenomeni subiettivi andarono in seguito aggravandosi. Si aggiunse nausea e disappetenza, la febbre si accentuò fino a toccare, a detta dell'infermo, i 40°.5.

Esame obiettivo: aspetto generale indifferente.

Apparato respiratorio: a destra fatti di flogosi catarrali della mucosa bronchiale, a sinistra tutti i segni fisici di un versamento libero nella pleura, che si estende in alto fino all'angolo della scapola (la presenza di tale versamento fu confermata dalla puntura esplorativa. I caratteri del liquido estratto si vedranno più avanti).

Apparato circolatorio: toni ottusi su tutti i focolai.

Apparato digerente: indifferente.

Fegato: indifferente.

Milza: arriva alla ascellare media.

Apparato uropoietico; indifferente.

Decorso: il versamento pleurico ebbe nei primi giorni tendenza a farsi più cospicuo, cosicchè il 19 gennaio il limite suo superiore toccò la spina della scapola. Coll'estendersi della flogosi pleurica si intensificò la dispnea e la tosse. Si aggravarono le condizioni generali. La temperatura si presentò costantemente elevata al di sopra del 39°.5, il polso presentò qualche irregolarità e notevole frequenza. In seguito cominciò il riassorbimento del liquido pleurico, e progressivamente con esso diminuì la dispnea, la tosse, si abbassò la temperatura, ritornò valido e regolare il polso. Le condizioni generali migliorarono. Nel giorno 5 febbraio l'infermo era apirettico, nel cavo pleurico non vi erano che lievi traccie di liquido. Erano però rilevabili i segni di ispessimento pleurico da deposizioni flogistiche fibrinose.

Ricerche. — *Escreato:* quantità cmc. 30 nelle 24 ore, muco-purulento.

L'esame microscopico lo dimostra costituito di cellule epiteliali delle vie aeree superiori e bronchiali. Leucociti mono e polinucleati, frammenti di nuclei, frammenti di fibrina, diplococchi e cocchi variamente disposti. Si osservano numerosi bacilli, coi caretteri di quelli dell'influenza.

Liquido pleurico: mediante le più scrupolose regole di asepsi si pratica il 17 gennaio una puntura esplorativa nell'8° spazio di sinistra. sulla scapolare, e si estraggono circa 20 cmc. di liquido semilimpido, di colorito giallo, da cui si separa un esile reticolo fibrinoso D. 1018.

Albumina in discreta quantità.

L'*indagine microscopica* lo dimostra costituito di cellule endoteliali isolate, o riunite in piccole falde, più o meno ben conservate; leucociti mono e polinucleati scarsi, prevalenti i primi. Non si riscontrano forme batteriche.

L'*indagine batteriologica*, eseguita mediante seminagione di detto liquido in apposito substrato nutritizio, dimostra la presenza del bacillo d'influenza. Nessun altro germe.

Esame morfologico del sangue: lieve iperleucocitosi (9200 globuli bianchi).

Emocultura: mediante emocultura si mette in evidenza il bacillo dell'influenza. Nessun altro germe.

Diagnosi: infezione influenzale.

Setticemia da bacillo della influenza.

Pleurite siero-fibrinosa sinistra da bacillo della influenza.

CASO IV. — Letto n. 32. R... G..., di anni 30. Entra in Clinica il 30 gennaio 1907, esce il 23 febbraio 1907. (Per la storia vedi parte V) (1).

Durante un attacco di poliartrite vagante a sindrome reumatica sostenuta dal bacillo della influenza e precisamente dopo 5 giorni dal suo inizio, si resero manifesti in corrispondenza dell'emitorace sinistro, e più precisamente della sua regione ascellare un dolore puntorio esacerbantesi coi movimenti del polmone, rumore superficiale e rude di sfregamento, accentuantesi con la pressione stetoscopica moderata e insieme tosse secca e stizzosa, febbre. Tali fenomeni durarono 4 giorni e quindi si attenuarono e scomparvero definitivamente (Per ricerche vedi parte V).

Diagnosi: infezione influenzale

Setticemia da bacillo dell'influenza.

Pleurite acuta secca a sinistra.

CASO V. — Letto n. 45. C... I..., di anni 20. Entra il 25 febbraio 1906, esce il 5 aprile 1906.

Ereditarietà e anamnesi personale remota: indifferente.

Anamnesi personale prossima : il giorno 1° febbraio avvertì malessere generale, abbattimento, mialgie diffuse, cefalea, fotofobia, corizza, febbre, disturbi tutti che si attenuarono nei giorni successivi. Verso la metà di febbraio comparvero invece dolori, tumefazione dell'addome, diarrea e insieme si elevò la temperatura.

Esame obbiettivo: T. 38.2, P. 100, R. 22.

Conformazione regolare, costituzione e nutrizione deficienti.

Apparato respiratorio: indifferente.

Apparato circolatorio: cuore indifferente. Polso frequente, celere, ritmico regolare.

Apparato digerente: indifferente.

Addome: fenomeni di modico versamento liquido libero nel cavo peritoneale.

Apparato uropoietico, milza, fegato : indifferenti.

Decorso: nei primi quattro giorni le condizioni generali e lo stato dei vari apparati rimasero pressochè invariati. La temperatura oscillò tra i 37.5 a i 38°, il polso tra 80 e 90 battute.

Nei primi giorni di marzo iniziò il miglioramento: la temperatura, il polso e il respiro si presentarono come di norma. Il 10 marzo l'essudato endoperitoneale era completamente riassorbito.

Il miglioramento così iniziato continuò nei giorni successivi, finchè il giorno 5 aprile l'ammalata lasciò la Clinica guarita.

Ricerche. — Essudato peritoneale: con le debite cautele venne eseguita il 26 febbraio la paracentesi. E per suo mezzo si attinsero circa 80 cmc. di liquido sierofibrinoso tenue, leggermente torbidiccio, in cui dopo breve riposo si formò modico coagulo fibrinoso. D. 1019.

(1) Contributo clinico alla conoscenza delle artriti acute influenzali (Gazzetta ospedali e cliniche, anno 1910).

Potere agglutinante: positivo fino alla proporzione di 1:160 dopo due ore sul bacillo dell'influenza.

L'*indagine citologica e batterioscopica*: eseguita con preparati a fresco e a secco dimostrò la presenza di cellule endoteliali, alcune con protoplasma e nucleo ben conservate, altre degenerate, di scarsi leucociti poli-nucleati, di più numerosi elementi mono-nucleati, tra cui prevalgono i leucociti, di rarissimi globuli rossi. Assenza di microrganismi.

L'*esame culturale*: mise in evidenza il tipico bacillo della influenza in cultura pura. Nessun altro germe.

L'*emocultura*: eseguita il 26 febbraio risultò positiva per il bacillo dell'influenza. Nessun altro germe.

Sierodiagnosi: positiva per il bacillo dell'influenza nella proporzione dell'1:100 dopo 4 ore.

Diagnosi: infezione da influenza

Setticemia da bacillo dell'influenza.

Peritonite essudativa sierofibrinosa da bacillo della influenza.

Caso VI. — Letto n. 32. G... L..., di anni 20. Entra in Clinica il 29 marzo, esce il...

Ereditarietà: indifferente.

Anamnesi personale remota: all'età di 3 anni fu affetto da una pleurite essudativa destra che guarì in una quarantina di giorni.

Anamnesi personale prossima: la malattia attuale esordì bruscamente nel pomerigio del giorno 25 marzo 1909 con brividi ripetuti di freddo seguiti da senso di calore, sudore, cefalea intensa: all'ingestione di un purgante seguirono numerose scariche alvine e il giorno dopo l'infermo si accorse che l'addome era aumentato di volume. Questi fatti si accentuarono nei giorni successivi. Specialmente crebbe il volume dell'addome, il quale però era completamente indolente e non dava all'ammalato che una vaga molestia.

Esame obbiettivo: T. 38°.5, P. 106, R. 20.

Aspetto generale alquanto deperito.

Apparato respiratorio: alle basi del torace si notano i segni fisici di un discreto versamento libero.

Apparato circolatorio: indifferente.

Apparato digerente: lingua impatinata, arrossata ai bordi ed alla punta.

Addome: uniformemente teso, meteorico, trattabile, indolente. Colla palpazione combinata e colla percussione si avvertono tutti i segni di un cospicuo versamento liquido mobile.

Fegato, milza, apparato uropoietico: indifferente.

Decorso: l'infermo rimase degente per lo spazio di 63 giorni. Durante i primi 40 giorni la malattia mantenne un andamento grave (dispnea, insufficienza cardiaca, ecc.), due volte si dovettero operare paracentesi, la prima con esito di 4 litri di liquido, la seconda di 5. La febbre si mantenne sempre moderata a tipo remittente, con elevazioni serotine 37°.5, 38°.6. Si ebbe rapido dimagramento e scadimento delle forze, quindi dal 40° giorno in poi si manifestò un lento e progressivo miglioramento. Il liquido andò a poco a poco scomparendo dall'addome e dalla pleura. Riassorbitosi il liquido si resero palpabili nell'addome delle zone più o meno vaste e superficiali di consistenza elastica; la percussione eseguita in corrispondenza di esse dava suono ipofonetico.

Nelle pleure pure residuarono zone di ipofonesi, in corrispondenza delle quali era diminuito il fremito vocale tattile ed il mormorio vescicolare.

Al 63° giorno di malattia l'infermo lascia la Clinica quasi completamente guarito.

Ricerche. — *Essudato pleurico*: estratti dalla pleura di destra colle consuete cautele 50 cmc. di liquido giallo citrino limpido alcalino, D. 1057, se ne fa l'esame batteriologico col quale si mette in evidenza il bacillo dell'influenza in cultura pura.

Potere agglutinante e precipitante: verso il bacillo di Koch negativo, come pure negativa riesce la ricerca delle sensibilizzatrici tubercolari col metodo della fissazione del compimento.

Essudato peritoneale: la puntura esplorativa dell'addome dà esito ad un liquido citrino limpido di reazione alcalina D. 1016, che all'esame morfologico risulta costituito di globuli rossi ben conservati, cellule bianche prevalentemente mononucleate, isolate e a piastre, assenza di germi.

L'*esame culturale*: mette in evidenza il bacillo dell'influenza in coltura pura. Nessun altro germe.

Il potere *agglutinante* e *precipitante* di questo liquido verso il bacillo di Koch è negativo. Negativa pure riesce la ricerca di sensibilizzatrici tubercolari.

Esame morfologico del sangue: leggera ipoglobulia e ipocromoemia.

Emoculture: mediante le emoculture si mette in evidenza il bacillo dell'influenza. Nessun altro germe.

Siero-diagnosi: negativa per il bacillo di Koch.

Diagnosi: infezione influenzale.

Setticemia da bacillo dell'influenza.

Polisierosite ad essudato siero-fibrinoso da bacillo dell'influenza.

Deposizioni fibrinose ed organizzazione successiva delle stesse nelle pleure e nel peritoneo.

Caso VII. — Letto n. 15. O... A..., di anni 35. Entra in Clinica il 22 febbraio 1909, esce l'11 marzo 1909.

Ereditarietà: indifferente.

Anamnesi personale remota: indifferente.

Anamnesi personale prossima: il giorno 16 febbraio senza cause apprezzabili, l'infermo cominciò ad avvertire verso le ore vespertine senso di freddo, cui susseguiva sensazione di calore. Nello stesso tempo avvertì notevole miastenia ed accusava lievi dolori vaganti all'addome, specialmente dopo i pasti. S'accorse inoltre che l'addome andava sensibilmente aumentando di volume e facendosi più teso. Con tutto ciò l'appetito continuò a mantenersi buono, nè si alterarono le funzioni dell'intestino. Solo in seguito comparve disappetenza, si aggravò la miastenia e si manifestò leggera ambascia respiratoria, fatti per cui decise di riparare in Clinica.

Esame obbiettivo: T. 36°.5, P. 108, R. 26.

Soggetto piuttosto deperito, con pannicolo adiposo scarso, masse muscolari poco sviluppate, sistema scheletrico regolare.

Apparato respiratorio: si riscontrano i segni fisici di un versamento libero in entrambe le pleure, il cui livello raggiunge l'angolo della scapola a destra, e a sinistra l'ottava costa (la presenza del liquido fu confermata dalla puntura esplorativa). Più avanti saranno riferiti i caratteri del liquido.

Apparato circolatorio: cuore nei limiti normali. Toni ottusi su tutti i focolai, polso frequente, valido, ritmico.

Apparato digerente: lingua uniformemente impatinata, alvo libero e regolare.

Addome: tumido, poco trattabile, leggermente dolente alla palpazione. Alla percussione si mette in evidenza una zona di ottusità mobile, che, stando l'infermo supino, presenta un limite superiore concavo verso l'alto, arrivante sulla linea xifo-pubica a cinque dita sopra la cicatrice ombellicale (la presenza del liquido fu anche qui confermata dalla puntura esplorativa). Vedi più avanti i caratteri del liquido stesso.

Fegato: indifferente.

Milza: il margine anteriore sorpassa di circa 4 cm. l'ascellare anteriore. E' palpabile, ha margini lisci e piuttosto consistenti.

Apparato uropoietico: indifferente.

Decorso: le condizioni dell'infermo nei primi giorni si mantennero stazionarie; non presentò mai temperature febbrili, il polso oscillò dalle 96 alle 108 battute per minuto.

Il respiro si mantenne intorno ai 22-24 moti al minuto.

L'infermo continuò a lamentarsi di dolori leggeri, vaghi, diffusi a tutto l'addome, più spiccati nella parte sinistra.

Il giorno 24 si praticò una paracentesi nel quadrante addominale inferiore di destra, e si diede esito a circa 4000 cmc. di liquido giallo-citrino fuori uscente con forte pressione. La zona di ottusità mobile, dopo tale intervento, discese in basso così da arrivare fino a 13 cm. al disotto della cicatrice ombellicale.

L'infermo cominciò dopo ciò a migliorare, scomparvero i dolori dell'addome, l'appetito accennò a ritornare buono. Continuò l'apiressia, il polso il giorno successivo era sceso a 76 e il respiro a 20, ma entrambi si fecero in seguito di nuovo frequenti cosí da arrivare fino a 120 battute e 30 respiri il giorno 27. Dopo la paracentesi il liquido rimase stazionario dapprima, e solo il 28 si ebbe una tendenza alla riproduzione, in modo che l'ottusità si portò di circa 3 cc. in alto verso la cicatrice ombellicale.

Verso gli ultimi giorni di degenza le condizioni migliorarono ancora. Si iniziò una orinazione abbondante (1900-2000 cmc. nelle 24 ore). Contemporaneamente si ebbe un graduale riassorbimento del liquido endo-pleurico ed endo-peritoneale, manifestato dall'abbassarsi del livello iniziale e dalla scomparsa dei fenomeni che lo accompagnavano. Il giorno 5 marzo si praticò ancora una puntura esplorativa nel nono spazio intercostale sinistro, e si estrassero circa 100 cmc. di liquido giallo-citrino (vedi sotto i caratteri).

Il giorno 8 la zona di ottusità mobile addominale arrivava sulla linea xifo-pubica a 14 cm. sotto l'ombellico. Il giorno 11 non era avvertibile alcun fenomeno fisico obbiettivo di versamento nei cavi pleurici e addominale. Anche in questo ultimo periodo perdurò l'apiressia, il polso alla sua volta continuò frequente (ancora il giorno della uscita si avevano 106 pulsazioni); il respiro invece negli ultimi giorni si era fatto meno frequente (22-24 moti al minuto). A carico dei vari apparati nulla di notevole. Solo è segnalabile la riduzione della milza che si ritrasse gradualmente fino all'ascellare media. Nel frattempo le condizioni generali migliorarono sempre più; progredì la nutrizione, tanto da acquistare 3 kg. di peso in pochi giorni.

Ricerche. — *Escreato*: emesso a larghi tratti in quantità scarsissima, di aspetto muco-purulento. All'esame microscopico dimostra: cellule delle vie aeree superiori, leucociti mono e polinucleati in via di degenerazione, filamenti di muco e di fibrina. Cocchi in catena e a gruppi, e riuniti due a due. Batteri volgari.

Esame del liquido pleurico (giorno 22 febbraio): il liquido estratto aseticamente dalla pleura di sinistra si presenta giallo-citrino limpido, e lasciato a sè separa uno scarsissimo reticolo fibrinoso D. 1007.

Albumina presente in piccola quantità. Il sedimento risulta costituito di scarse cellule endoteliali o a falde, scarsi leucociti mono e polinucleati abbastanza ben conservati, assenza di batteri.

Esame del liquido peritoneale (23 febbraio): aspetto giallo-citrino limpido, reazione alcalina, D. 1007. Lasciato a sè si forma un esilissimo reticolo fibrinoso. Il sedimento risulta costituito di cellule epiteliali di sfaldamento isolate o a gruppi abbastanza ben conservati, leucociti in scarsa quantità mono e

polinucleati ben conservati, qualche globulo rosso conservante la sua coloritura e forma. Non si vedono batteri, rari filamenti di fibrina.

Siero-diagnosi tubercolare: col liquido estratto dalla addome negativo all'1:5.

Esame morfologico del sangue: lieve ipocromoemia e ipoglobulia.

Emoculture: mediante emocultura si mette in evidenza nel sangue circolante il bacillo della influenza a caratteri tipici. Nessun altro germe.

Diagnosi: infezione da influenza.

Setticemia da influenza.

Polisierosite ad essudato siero fibrinoso.

***

In tutti e tre gli infermi colpiti da pleurite essudativa furono evidenti i sintomi dell'influenza; l'esordio della flogosi pleurica fu brusco e caratteristico, l'essudato tenue siero-fibrinoso mobile nel cavo (unico in tutti e tre) in cui si era prodotto, con tendenza a crescere rapidamente e a rigenerarsi nei casi 1 e 3, con tendenza al riassorbimento nel caso 2. Il processo durò in attività circa 20 giorni nel primo (viene eliminato il periodo successivo poichè sostenuto da altre complicazioni morbose), circa 8 giorni nel secondo, circa 30 giorni nel terzo. Il decorso fu piuttosto benigno nei casi 2 e 3 (specie nel caso 2) senza risentimenti apprezzabili a carico degli altri organi; l'esito fu pure in detti casi favorevole. La temperatura discretamente elevata nel caso 1, considerevolmente nel caso 3, lievemente nel caso 2, ebbe in genere tipo remittente.

Nell'infermo colpito da pleurite secca con setticemia da bacillo dell'influenza, non si constatarono tipici sintomi dell'influenza. La diagnosi pleurica manifestata da evidente fenomenologia obbiettiva e subbiettiva, si svolse mentre era in atto la poliartrite vagante, ebbe decorso benigno, durata breve, esito favorevole.

Anche nell'inferma colpita da peritonite essudativa, furono evidenti sintomi d'influenza; questi procedettero l'esordio della flogosi peritoneale, l'essudato tenue siero-fibrinoso mobile nel cavo addominale ebbe discreta tendenza al riassorbimento. Durò in attività circa 20 giorni, il decorso fu benigno senza risentimenti apprezzabili a carico di altri organi, l'esito fu favorevole. La temperatura fu a tipo remittente, modicamente elevata.

Negli infermi 6° e 7° colpiti da polisierosite essudativa, non si constatarono tipici sintomi di influenza, l'esordio delle flogosi sierose fu brusco nel primo, subdolo e lento nel secondo, e probabilmente tanto nell'uno che nell'altro fu a carico di quella addominale. L'essudato tenue sieroso abbondante, mobile nelle rispettive cavità di produzione, ebbe all'inizio e per un periodo di 40 giorni nel primo, di 20 nel secondo, tendenza a crescere rapidamente, ma poi tale tendenza si arrestò ed ebbe a riassorbirsi in breve periodo (15 giorni nel primo, 7 giorni circa nel secondo).

Il processo durò in attività 50 giorni circa nel primo caso e 25 nel secondo. Il decorso fu piuttosto senza risentimenti apprezzabili a carico di altri organi, se si eccettui considerevole ipostenia cardiaca in entrambi i soggetti. La temperatura normale nel secondo caso fu moderatamente elevata

nel primo, a tipo remittente, della durata di circa 50 giorni. L'esito fu favorevole in entrambi: nel primo residuarono nelle sierose colpite vaste deposizioni fibrinose.

***

Gli essudati sia pleurici che peritoneali nei vari soggetti apparvero constantemente tenui, di basso peso specifico, sierosi o lievemente fibrinosi, poco corpuscolati.

Per ciascuno la eziogenesi fu determinata direttamente con la dimostrazione del bacillo specifico nel suo sedimento oppure nel sangue e succo splenico del soggetto che ne era portatore. Talora anche indirettamente per mezzo di prove biologiche specifiche.

***

Quali considerazioni statistiche, quali insegnamenti clinici si possono ricavare da una diligente disamina di questo ultimo gruppo di casi di sierositi, la cui eziogenesi, per dimostrazioni batteriologiche dirette o indirette, viene ascritta al bacillo dalla influenza.

Anzitutto mi sembra opportuno separare i casi preceduti o accompagnati da sindrome influenzale, da quelli che invece furono preceduti o accompagnati da sindrome diversa: da quelle sierositi cioè che si manifestarono in ammalati (bambini) o di morbillo, o di scarlattina, o di pertosse, essendo la loro eziogenesi o patogenesi discutibile.

Lasciando da parte queste ultime, le sierositi influenzali restano pertanto 19; in dieci il bacillo fu riscontrato *in vivo*, in 7 *post mortem* (1).

E volendo anche in questa serie applicare il concetto che ha indotto ad una prima divisione, volendo cioè appartare quei casi in cui il reperto batterico può essere ritenuto non assolutamente probativo, e la cui importanza è certo assai scarsa di fronte alla diagnostica pratica clinica, appartando cioè quelli in cui la ricerca fu eseguita *post mortem*, il numero delle sierositi influenzali con eziogenesi indubbia, con significato clinico indiscusso, non ammonta che a 10.

Comunque, prescindendo da questa ultima divisione, la quale alla fine non tocca in modo essenziale la determinazione eziogenetica, noi vediamo che questo gruppo di sierositi si può distinguere in:

Pleuriche	N.	11
Peritoneali	»	4
Pleuro-peritoneali	»	4

2. Relativamente alla patogenesi in (2):

Primitive	N.	8
Secondarie	»	9

Primitive: Designo quelle che si svilupparono all'inizio di un attacco di influenza o nel decorso o alla fine di un attacco, manifestato da fenomeni generici, privo di localizzazioni di speciale entità.

(1) Nei casi di Fisch e Adrian non sono riuscito ad avere indicazioni precise relativamente al periodo in cui fu fatta l'indagine.

(2) Di due casi mancano a questo proposito notizie precise.

Secondarie: Quelle che si svilupparono insieme o dopo localizzazione viscerale diversa, alla sua volta primitiva: questa per le pleuriti è in genere la broncopolmonite, per le peritoniti la enterite.

3. Relativamente all'aspetto macroscopico e alla costituzione istologica dell'essudato in:

Purulente . . . . N. 9
Sierofibrinose. . . . . . » 8 (1)

Invero, le purulente sono rappresentate da un numero di casi un po' più elevato tuttavia per le mie personali osservazioni, per quelle numerosissime non corredate da reperti batterici, ma eseguite in soggetti clinicamente affetti da tipica influenza, io sarei indotto a ritenere piuttosto che le sierositi essudative influenzali siano più di frequente sierofibrinose che purulente. Questa concezione è avvalorata anche dai risultati delle ricerche sperimentali di Bruschettini, Perez, Giarrè e Picchi, i quali iniettando nei comuni animali di laboratorio bacilli dell'influenza, non ottennero in genere che flogosi ad essudato sierofibrinoso.

4. Relativamente all'esordio si deduce che esso fu in maggioranza brusco, contemporaneo all'attacco influenzale o interrompente il suo corso, in qualche caso fu lento, subdolo, indeciso: di questo ultimo è esempio il caso n. 7 della mia raccolta.

5. Relativamente alla sintomatologia locale si deduce che essa d'ordinario non è gran che diversa da quella delle pleuriti secche o essudative, delle peritoniti circoscritte o diffuse sostenute da altre infezioni, specie acute. Varia alquanto da caso a caso a seconda della virulenza del germe, a seconda di particolari condizioni organiche, e, quando concomiti altra lesione viscerale, a seconda della intensità ed estensione di questa. Le sierositi purulente per la loro fenomenologia locale più acuta, si avvicinano alle streptococciche, o stafilococciche, o diplococciche. Quelle sierose o sierofibrinose, per i fenomeni locali più miti, si avvicinano più a quelle reumatiche e tubercolari, Tanto le une che le altre sogliono essere accompagnate da reazioni generali più o meno intense: tra queste costante o quasi la febbre, talora assai elevata (40° e più) a tipo remittente, subcontinuo, con caduta critica o litica.

6. Relativamente al decorso si deduce che esso può essere:

Acuto — Subacuto — Cronico.

D'ordinario è subacuto, con una durata di 20-50 giorni, media di un mese. Più di raro è acuto con una durata di 6 o 7 giorni: tra le mie osservazioni il caso 2 ne fornisce un esempio.

Più di raro ancora è cronico con una durata di vari mesi o qualche anno: un esempio di questa forma di decorso è dato dal caso di Kretz.

7. Relativamente agli esiti si può dedurre che essi in lieve maggioranza furono favorevoli. Escludendo infatti le sierositi determinatesi in morbillosi, scarlattinosi, ecc., e occupandoci solo delle sierositi influenzali, si vede che

(1) Di due casi mancano a questo proposito notizie precise.

in 19 casi si ebbero 9 esiti letali, cioè del 47.36 %, 10 esiti favorevoli o a guarigione e cioè del 52.64 %.

8. Relativamente alla terapia si può dedurre che nella maggioranza dei casi si rese necessaria la toracentesi o paracentesi, spesso ripetuta, oppure, per le raccolte purulente, un intervento chirurgico ancora più diretto. In alcuni casi, specie nelle forme siero-fibrinose, il riassorbimento avvenne rapido e spontaneo. La terapia generica è l'abituale, fondata specialmente sull'uso del chinino.

E ora, come conclusione, alcune considerazioni relative alla diagnosi.

Le sierositi da influenza, siano esse pleuriche che peritoneali, possono essere diagnosticate con facilità e sicurezza, se vengano precedute o accompagnate da sindrome influenzale più o meno tipica e completa. Quando questa sia deficente o manchi la diagnosi intesa a stabilire oltre che il fatto infiammatorio la sua genesi, è invero assai difficile.

Può essere agevolata dalla constatazione di un esordio brusco, di una sintomatologia con complessivi caratteri acuti, di un decorso piuttosto breve, di un esito favorevole, dati i quali potranno distinguerla dalle forme tubercolari; oppure dalla constatazione dell'essudato riccamente corpuscolato o purulento, dato che potrà distinguerla dalle forme così dette reumatiche semplici; oppure dalla constatazione di una sintomatologia di intensità moderata, di un decorso benigno, di minor tendenza alla riproduzione, dati che potranno distinguerla dalle forme di origine streptococcica o stafilococcica.

Tuttavia, ripetiamolo, in molti casi è stata e sarà impossibile una diagnosi completa, cioè corredata da affermazioni eziogenetiche o patogenetiche, fondata solo sopra i fenomeni clinici, poichè si impone la estrema probabilità di altre forme aventi analoga sindrome.

In questi casi è a nostra disposizione però un aiuto assai valido, spesso decisamente risolutivo: la ricerca del bacillo specifico nel sangue o nei prodotti flogistici, oppure l'applicazione di talune siero-reazioni. L'una e le altre, come già fecero, riusciranno ad illuminarci e a permetterci di stabilire l'esatta eziogenesi, e di completare così la diagnosi.

BIBLIOGRAFIA.

1. Morel-Lavallée. Citato da André. *La grippe ou influenza*, Paris, 1908, Masson, éditeur.
2. Galiard. Cit. André, id.
3. Chatellier Thèse de Paris, 1880.
4. Brocard. Thèse de Paris, 1890.
5. Fereol. Cit. André, id.
6. Laurent. Thèse de Paris, 1898.
7. Bucquoy. Cit. André, id.
8. Meunier. Semaine méd., 1900.
9. Jarre. Thèse de Paris, 1890.
10. Dopter e Tanton. Cit. André, id.
11. Le Gendre. Semaine méd., 1892.
12. Kundrat. Wiener klin. Wochens.
13. Kahler. Wiener klin. Wochens.
14. Weichselbaum. Wiener klin. Wochens. 1892
15. Pfeiffer. Berliner med. Woch., 1892.
16. Fränkel. Deutsche med. Wochens., 1894.

17. GERHARDT. Berliner klin. Wochens., 9.
18. CURSCHMANN. Schmidt's Jahrbuch. Bd. CCXXVI, S. 110.
19. AUERBACH. Deutsche med. Wochens., 22.
20. FILUTOFF. Rifer. in Riforma medica, 1899.
21. CAMPORA. Riforma medica, 1898.
22. LEICHTENSTERN. Deutsche med. Wochens., 1889-90.
23. ANTONY. Gaz. des hôp., 24.
24. BUCHDEIM Schmidt's Jahrbuch, Bd. CCXXVI.
25. ISNARDI. Reale Acc. di med. di Torino, seduta 25 marzo 1902.
26. KUSKOW. Virchow's Archiv. 1895.
27. KRETZ. Münchener med. Wochens., 1906.
28. HIBLER. Wiener klin. Wochens., 1906.
29. VERNEUIL. Bull. de l'Acad. de méd., II, 33, 287.
30. DOPTER et TANTON. Loc. cit.
31. LEICHTENSTERN. Loc cit.
32. VAILLARD et VINCENT. Bull. méd., 8.
33. WEICHSELBAUM. Loc. cit.
34. PFEIFFER. Loc. cit.
35. JARRON. Thèse de Bordeaux, 1894.
36. BRUSCHETTINI Arch. di Scienze mediche, 1892, e Riforma medica, 1893.
37. GIARRÈ e PICCHI. Sperimentale, 1903.
38. PACCHIONI. *Studi in onore di Bozzolo*, 1904, pag. 397.
39. PFEIFFER. Loc. cit.
40. HAJECH. Gazz. degli Osp., 1894.
41. HEGERSTEDT. Petersburg. med. Wochens., 1896.
42. MEUNIER. Rif. in Semaine méd., 1900.
43. GIARRÈ e PICCHI. Sperimentale, 1903.
44. PACCHIONI. Loc. cit.
45. ADRIAN. Rif. in Gazz. degli Osp., 1903.
46. NOBECOURT e PAISSEAU. Loc. cit.
47. KRETZ. Loc. cit.
48. FISCH. Journal of the American med. Assoc., vol. 41.
49. RIBLER. Loc. cit.
50. BEAL. Journal of the American med. Assoc., vol. 41.
51. TEDESCO. Centralb. für Bakt., 1907.
52. SPAT. Berliner klin. Wochens., 1907

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. ETTORE MARCHIAFAVA

A proposito d'un caso di linfoma maligno primitivo multiplo del digiuno

Contributo allo studio delle invaginazioni intestinali

per il dott. FRANCESCO FULCI, assistente

(*Continuazione e fine; v. fasc. 12, 1910*).

Oltre che per la sede relativamente rara del neoplasma primitivo, il caso in esame merita speciale considerazione per la relativa rarità della sede dell'invaginazione. Infatti mentre sono numerosissimi i casi di invaginazione ileo-cecale, registrati nella letteratura (Spencer-Wells, Duncan, Little, Sands, Leichtenstern, Knapp, Erhard, Haward, Godlee, Hohle, Gerson, Braun, Kirmisson, Wallendeyer, Decker, Howse, Fischer, Czerny, Bodin, Baur, Power, Waldenström, Carrier, Wahl, Pilliet e Costes, Lees e Silcock, Hauff, Müller, Czerny-Rindfleisch, Moutard, Martin, Quadfliey, Jalaquier, Monod, Passaggi, Leube, Duplay, Rochard e Demoulin, Cruchet e Desqueyraux, Block, Eichhorn, ecc.) e quelli di invaginazione ileo-colica (Page,

Chassaignac, Corley, Kleeberg. Mikulicz, Küttner, Claudot, Fleiner, Weinleckner, Braun, Lyot, Krönig, Hoffmann, Maiss, Royes, Bells, Hülke, Marchand, Bennet, Colman e Kellcock, Saltzmann, Winiwarten, Hirschsprung, Zaradnichy, Deichert, Ludloff, Stage, Robert, Michaux, Brunner, Sprengel, Leiverenz, Andò, Eichhorn, ecc.) meno frequenti sono quelli di intussuscezione digiuno-digiunale (White, Cecchetelli-Ippoliti, Smoler, Leichtenstern, Michaux, Lotsch, Fischer).

Nel nostro caso però non si può certo parlare di un'invaginazione così detta « criptogenetica » (Eichhorst), ma di un fatto secondario ad un processo neoplastico.

Veramente l'invaginazione intestinale, secondaria a neoplasmi in altre parti dell'intestino, specialmente del retto e del crasso, più raro del tenue, non è rara.

Così vi è stata ricordata secondariamente a carcinomi (Durham, Decker, Körte, Brunner, Knauss, Quain, Fleiner, Kulenkampf, Morison, Delore e Leriche); a polipi (Cloquet, Lafout (polipo nel duodeno), Duchaussoy, Cruveilhier, Smith, Ward, Hewet, Pebroff, Salomon, Clos, Besnier, Peacock, Allen, Nélaton, Fernet, Briant, Braun, Czerny, White, Homolle, Trevés, Coupland e Hulke, Michaux, Lotsch, Durante, Cecchetelli-Ippoliti, Lejars, Feraud, Pasinetti); a sarcomi (Lawise, Wallendeyer, Homolle, Burney, Ewald, Smoller, Wendel); a papillomi (Corradi, Bryant); ad adenomi (Faure, Pasinetti); ad angio-cavernomi (Paci); ad angio-fibromi (Maroni); a lipomi (Sangalli, Virchow, Castellain, Albrecht, Avezoud, Morel, Tuffier, Clos, Voos, Brünner, Michaux, Heurtaux, ecc.); a miomi (Bottcher, Schatzler, Barthel, Fleiner, Lockwood, Geissler, Albert, Holländer, Lejars, Zahradnichy); a linfomi (Laugier, Deichert, Störk); a cisti (Nochnegg, Sprengel).

Da questi dati si può rilevare che i blastomi dell'intestino dànno spesso luogo ad invaginazione intestinale. La quale si produce specialmente quando il tumore è di forma poliposa o dilata, più che restringere, il lume intestinale, in cui ha sede (difatti avuto riguardo alla maggiore rarità dei connettivomi, rispetto agli epiteliomi, l'invaginazione è più frequente nei primi, che non nei secondi). Invaginazione la quale si può stabilire in un tratto qualunque dell'intestino, dallo stomaco all'ano, ma, per ordine di frequenza, specialmente nel retto e nel crasso, e quindi nell'ileo (Clos, Gailliard, Guiart, Hutinel, Thiercelin, ecc.) e nel digiuno [in casi di polipi di questo (Michaux, Lotsch, White, Cecchetelli-Ippoliti), di lipoma (Williard) ed in un caso di sarcoma melanotico secondario ad un sarcoma, originatosi da un nevo melanotico della mano, precedentemente estirpato (Smoler)].

L'associazione quindi del linfoma maligno primitivo multiplo del digiuno, con l'invaginazione di una porzione del digiuno stesso, invaso dal neoplasma, costituisce un'evenienza affatto rara, che dà al caso nostro un interesse tutto speciale dal punto di vista anatomo-patologico.

***

Per spiegare il meccanismo con cui si produce l'invaginazione intestinale sono state emesse varie ipotesi che, se fossero bastate a risolvere completamente la questione, avrebbero certo risparmiato le critiche e il continuo succedersi di esse.

Il Ruysch nel XVII secolo spiegò l'introduzione di un'ansa intestinale in un'altra, riferendosi all'azione di un movimento peristaltico sulla parte invaginata e di un movimento antiperistaltico sul cilindro invaginante.

Questa teoria per la quale l'alterata peristalsi sarebbe, in altri termini, causa dell'invaginamento, fu accettata da Peyes, Brunne, Halles, ed in parte da Rafinesque e da Nothnagel, ma fu in seguito severamente criticata e combattuta da Besnier. Questi, con il Brenton, volle sostituire alla modificazione della peristalsi il fattore meccanico, per cui un'ansa intestinale penetrerebbe nella vicina sotto l'in-

fluenza della sua pesantezza, sia questa data dal proprio peso o da quello delle materie fecali, o di un corpo estraneo che agisse.

Che però il fattore meccanico non possa da sè solo costituire il momento essenziale per la determinazione dell'invaginazione, è stato dimostrato dal Cruveilhier, il quale, riferendosi ai casi di intussuscezioni da poliposi, dimostrò che non sempre il polipo si riscontra all'orifizio inferiore del cilindro invaginato, ma sovente occupa la parte media di esso. Ed anche volendo, con Besnier e Clos, ammettere che il peso del polipo basti a deprimere leggermente la parete intestinale nel punto d'impianto costituendo il primo tempo dell'invaginazione, si può considerare ciò come una predisposizione alla formazione dell'invaginazione stessa, attendendo sempre la dimostrazione della causa vera, che riesca a determinarla.

Il Leichtenstern, riferendosi specialmente alle invaginazioni ileo-cecali, tanto frequenti, ammise un'altra genesi. Egli sostenne che i traumi, le diarree profuse, le sostanze irritanti ingerite, ecc., non determinano la paralisi, ma una contrazione spastica della porzione corrispondente della muscolatura dell'intestino.

Le porzioni in contrazione spastica verrebbero, come se fossero paralizzate, spinte dalla porzione superiore, capace di movimenti peristaltici, nella porzione sottostante.

Contrariamente alle invaginazioni paralitiche, furono dette queste invaginazioni spasmodiche.

A questa idea si è recentemente avvicinato il Propping, sostenendo che ogni invaginazione, ad eccezione soltanto delle ileo-coliche, sia dovuta specialmente ad una contrazione spastica delle fibre muscolari circolari del tratto intestinale corrispondente.

Ma più semplicemente ancora del Leichtenstern, il Leubuscher sperimentalmente dimostrò che la sola peristalsi aumentata, anche senza essere dimostrabili speciali modificazioni anatomiche della porzione dell'intestino corrispondente, è sufficiente a determinare l'invaginazione intestinale. Ed a questa conclusione si possono anche avvicinare i risultati delle recenti ricerche del Binaghi, il quale però ledeva gravemente l'intestino servendosi della potassa.

Per lo stesso scopo il Propping si è servito della fisostigmina.

Lo Schaper cercò di conciliare le precedenti teorie, sostenendo che per la produzione di un'invaginazione è necessaria la fissazione d'una porzione intestinale inferiore dilatata, nella quale si spinge un'ansa superiore mobile, in conseguenza di un'abnorme pressione o dei movimenti che su di essa esercita la porzione intestinale soprastante.

Però non sembra che la fissazione dell'ansa intestinale sottostante possa essere considerata come una condizione indispensabile per la formazione dell'invaginazione, perchè se essa può riscontrarsi in corrispondenza dell'angolo ileo-cecale, manca normalmente nelle varie sezioni del digiuno e dell'ileo, in cui tutte le anse approssimativamente godono della stessa mobilità e le invaginazioni possono tuttavia verificarsi. Ed anche nelle varie sezioni del colon si riscontrano quasi gli stessi mezzi di fissità e pure le invaginazioni coliche non sono affatto rare.

Il Bennet, riferendosi specialmente alle invaginazioni ileo-coliche dei bambini, sostenne che esse si producono per il fatto che la mucosa intestinale nella diarrea o nella costipazione si tumefà per una certa estensione ed è spinta innanzi dalla peristalsi intestinale, come un corpo estraneo.

Però questo meccanesimo può avere solo valore di causa predisponente, avuto anche riguardo alla rarità delle invaginazioni ileo-coliche dei bambini, di fronte alla grandissima frequenza dei casi di diarrea o di costipazione di essi.

Azione predisponente all'invaginazione determinata dalle mutate condizioni anatomiche della mucosa intestinale, che giustamente è stata messa più tardi in

rilievo da Cecchetelli-Ippoliti, riferendosi alla rarità delle intussuscezioni digiunali rispetto a quelle del crasso: in quella prima parte dell'intestino infatti le sostanze ingerite non vi fanno che un rapido passaggio, mentre nel crasso le masse fecali, specialmente quando sono indurite, traumatizzando la mucosa, vi determinano un *locus minoris resistentiae.*

Locus minoris resistentiae che io intenderei nel senso dell'effetto di un eccitamento abnorme ai moti peristaltici.

Delore e Leriche recentemente sostennero che per aversi l'invaginazione occorre quale condizione necessaria una disuguaglianza di calibro nei vari segmenti d'intestino, che si trovano in presenza l'uno dell'altro e questa condizione è realizzata dall'angolo ileo-cecale; e quindi la combinazione di uno stato di spasmo con uno di paralisi. Questa veduta sarebbe accettabile se però gli autori volessero, in termini più generali, riferirsi anche ad una disuguaglianza di calibro determinatasi nel momento stesso dell'invaginazione, e non dessero troppo valore alla combinazione dello stato d'inerzia di un dato tratto dell'intestino su di un'ansa mobile.

Recentemente l'Andò, volendo spiegare la frequenza dell'invaginazione ileo-colica, ricorda una legge fisica per la quale la facilità con la quale si possono rovesciare od invaginare dei tubi della stessa sostanza è in proporzione inversa dello spessore delle loro pareti ed in proporzione diretta del loro calibro. « Ora, se noi consideriamo la sproporzione che passa tra il calibro del tenue e quello del crasso, la valvola ileo-cecale, che non è formata, se non per un'invaginazione di una parte delle sue tonache; le alterazioni più o meno gravi che colpiscono le pareti intestinali (esaurimento delle fibre muscolari, atrofia, diminuzione del tono, della funzione motrice, ecc.) per le quali si ha flaccidezza e rilasciatezza di esse, arriviamo a capire facilmente come basti anche una debole spinta dell'ultima porzione del tenue, sia essa data dalla pressione addominale, che da una leggera peristalsi, perchè questa si prolassi, nel tratto immediatamente seguente (colon), più largo e frequentemente dilatato, invaginando le pareti dell'intestino paretico.

L'invaginamento proseguirebbe sia per il peso della parte prolassata, sia per l'azione eventuale, per quanto debole, dell'intestino invaginante ».

*
* *

A me pare che per intendere con precisione il meccanismo di produzione delle invaginazioni, e non solo delle ileo-coliche, ma, in modo più ampio, anche delle digiunali, delle iliache, delle coliche, ecc., e tanto delle forme stabilitesi *intra vitam*, che di quelle agoniche o *post mortem*, sia bene partire dai dati esatti della fisiologia dell'intestino stesso.

Il Luciani scrive: « I movimenti peristaltici sono veri atti riflessi coordinati, dipendenti dagli stimoli meccanici (e chimici?) che operano nell'intestino e si propagano mediante gli ordegni nervosi locali (plesso di Auerbach) indipendentemente dalle connessioni con il sistema nervoso centrale o extra-intestinale. Secondo Bayliss e Starling l'insorgere della vera onda peristaltica dipende dal modo particolare ed invariabile di reagire del plesso mesenterico agli stimoli locali. Essi formulano in proposito la seguente legge, che chiamano legge dell'intestino, e che meglio potrebbe dirsi legge della peristalsi intestinale: « La stimolazione locale del tubo intestinale produce eccitamento al disopra ed inibizione al disotto del luogo stimolato ».

E quindi : « Nei gradi più lievi dei movimenti peristaltici del duodeno o del digiuno, secondo van Braam-Houckgeest, è spesso rilevabile una compartecipazione attiva delle fibre longitudinali, perchè si osserva che la contrazione progressiva anelliforme dell'intestino è preceduta immediatamente da una dilatazione e accorciamento del medesimo, che sembra bene adatto all'intento di rendere più facile la spinta del contenuto nella direzione dell' ileo ».

Date queste premesse, a me sembra facile comprendere la formazione di un'invaginazione, quando si pensa che in seguito ad un'eccessiva stimolazione locale (da corpi estranei, calcoli fecali, polipi, processi dissenterici, ecc.), si possa verificare l'esagerazione della formula di Bayliss e Starling, cioè un maggiore eccitamento al disopra, ed una maggiore inibizione al disotto del punto stimolato, il che in altri termini equivarrebbe ad una modificazione della peristalsi normale, in rapporto, s'intende, ad alterazioni dell'innervazione. Ora, se per effetto di una tale modificazione viene in un dato momento rafforzata l'azione contrattile delle fibre longitudinali di un dato tratto di intestino, è logico ammettere che con lo stabilirsi di una dilatazione e di un accorciamento di esso, maggiori del normale, immediatamente prima della contrazione anelliforme progressiva, dovuta all'azione delle fibre muscolari circolari, possa essersi costituito il primo tempo dell'invaginazione, cioè l'introflessione di una piccola porzione di ansa nell'intestino sottostante. Introflessione che, in secondo tempo, può progredire per la contrazione anelliforme espulsiva, dipendente dalle fibre circolari del cilindro invaginante e che è determinata dalla circostanza che, per l'alterata innervazione afferente della parte invaginata, questa viene ad agire come un corpo estraneo.

Così concepito il meccanesimo dell'invaginazione intestinale, è facile spiegare la frequenza delle intussuscezioni ileo-coliche.

Basta infatti pensare alle condizioni predisponenti che in quella regione si hanno, anatomiche e fisiologiche. Anatomiche: *a*) notevole differenza di calibro tra tenue e crasso ; *b*) speciale comportamento delle fibre muscolari longitudinali dell'ileo, le quali, giunte alla periferia della valvola di Bauhin, invece di percorrere la lamina centrale come le fibre circolari, si piegano ad angolo retto per continuarsi colle fibre longitudinali del grosso intestino (Testut).

Fisiologiche: cessazione in corrispondenza della valvola dei movimenti peristaltici, rapidi e vivaci del tenue; principio dei movimenti più semplici e meno vigorosi del colon, in rapporto anche col fatto che l'innervazione dell'intestino tenue non si continua direttamente con quella del crasso (Luciani).

È naturale quindi che per ciò un'alterazione della peristalsi possa in quella regione più facilmente verificarsi e determinare, con il meccanismo indicato, conseguenze più gravi.

Ed anche facilmente si può con ciò comprendere la invaginazione, relativamente frequente, dei diverticoli di Meckel, nei quali le fibre longitudinali proprie sono in diretta dipendenza di quelle del tratto dell'intestino in cui il diverticolo stesso ha sede.

Ed in casi di polipi intestinali si può pensare che questi, oltre ad esercitare come corpi estranei un'azione eccitante sopra i moti peristaltici, abbiano anche un'azione predisponente all'invaginazione, favorendo con il proprio peso l'introflessione del cilindro invaginato.

In casi di tumori che dilatano piuttosto che restringere il volume intestinale (linfosarcomi, sarcomi, ecc.) è naturale che si verifichi con una frequenza, relativamente maggiore, l'invaginazione, avendosi nella dilatazione stessa una condizione

predisponente all'intussuscezione, che può in seguito determinarsi per l'azione prevalente delle fibre longitudinali (che talora rimangono illese), secondaria all'alterazione della peristalsi per la presenza del tessuto neoplastico stesso.

In casi di invaginazioni post-mortali si può forse pensare che l'alterazione delle peristalsi si verifichi non certo in seguito ad uno stimolo locale abnorme, ma in conseguenza della varia cessazione della vitalità nei diversi elementi che costituiscono la parete intestinale, onde possa in un dato momento aversi la contrazione energica di un dato gruppo di fibre longitudinali, le quali determinano l'introflessione del piccolo tratto intestinale corrispondente.

Non sembrerebbe quindi che sostanzialmente dovesse ammettersi alcuna differenza patogenetica tra invaginazione formatasi *intra vitam*, o *post mortem*; nè che fosse necessaria la fissazione dell'ansa intestinale sottostante (Schaper, ecc.): questa potrebbe quasi prodursi nel momento stesso dell'invaginazione per l'azione di un dato gruppo di fibre longitudinali, energicamente contraentisi.

Probabilmente quindi, l'età (Pignè, Markwick, Chiari, Leichtenstern, Eichhorst, Rafinesque, Durante, Galliard, Guiart, Hutinel, Thiercelin, Bloch, ecc.); il sesso (Duchaussoy, Haven, Leichtenstern, Gay, Griesel, Wiggin, Durante, Eichhorst); il ristagno delle feci [onde rarità delle invaginazioni nel duodeno o nel digiuno, nei quali le sostanze ingerite per l'attiva peristalsi vi fanno un rapido passaggio (Cecchetelli-Ippoliti, Simon, Luciani); frequenza invece nel tratto ileo-colico, ove, sia per la scarsezza degli elementi muscolari in confronto del calibro del tubo (Föster), sia per l'improvviso allargamento del calibro intestinale, il materiale fecale meno velocemente viene mosso]; i traumatismi vari (Rilliet, Forke, Binaghi, ecc.); i massaggi addominali male eseguiti (Eichhorst), le sostanze irritanti ingerite, i corpi estranei, i polipi ed i tumori in genere, i processi flogistici e le alterazioni svariate acute e croniche della mucosa intestinale, l'azione del freddo generale o locale, ecc., hanno solo valore di cause predisponenti sulla genesi del processo. Ma, con ogni probabilità, io ritengo si possa pensare che l'invaginazione intestinale in ogni caso dipenda da un'alterazione della peristalsi, per cui in un primo tempo si formi, per l'azione prevalente delle fibre muscolari longitudinali, l'introflessione di una piccola porzione di ansa, ed in un secondo tempo possibilmente la progressione di essa, specialmente per la contrazione anelliforme espulsiva delle fibre circolari del cilindro invaginante: alterazione della peristalsi in rapporto ad alterazione dell'innervazione propria dell'intestino.

Conclusioni.

Nel nostro caso ora è probabile che la presenza di noduli neoplastici, specialmente nello spessore della sottomucosa del digiuno (agenti quasi da corpi estranei) e l'invasione degli elementi del tumore negli strati più interni della muscolare, con distruzione delle fibre muscolari e degli elementi nervosi (onde dilatazione del lume intestinale e ristagno del materiale ingerito) abbiano potuto costituire delle cause di alterazione della peristalsi, determinando un aumento od una irregolarità, specialmente per la distruzione della maggior parte delle fibre circolari, delle contrazioni di quel tratto di intestino; cause, che forse anche aggravate da altri fattori [azione della gravità, stato di gravidanza, per l'aumento di volume dell'utero e gli spostamenti in alto del pacchetto intestinale (Bumm), mobilità della parte intestinale colpita, ecc.] abbiano potuto in un dato momento produrre per una

energica contrazione delle fibre muscolari longitudinali, rimaste integre, l'introflessione di una piccola porzione di ansa, invasa dal neoplasma, nel lume dell'intestino sottostante. Ed è forse anche probabile che in questo caso speciale la progressione della piccola porzione di ansa, così introflessa, nel lume dell'intestino sottostante, sia avvenuta più per l'azione della gravità, sino a che la distensione del mesenterio l'ha concesso, che per la contrazione delle fibre muscolari circolari del cilindro invaginante, anch'esse invase dal processo neoplastico e paralizzate (difatti mancavano affatto nell'invaginato quelle alterazioni che di solito dipendono dalla costrizione operata sui vasi del suo mesenterio, specialmente dalle fibre circolari del cilindro invaginante, che energicamente si contraggono).

***

Oltre che per le considerazioni a cui una tale associazione patologica ci ha condotto, sia dal punto di vista anatomo-istologico (natura del neoplasma, interpretazione della genesi degli elementi che lo compongono, ecc.), sia da quello della sua patogenesi (interpretazione della formazione dell'invaginazione, tentando di riunire questa e tutte le altre in un'unica espressione patogenetica), essa merita speciale riguardo per la sintomatologia clinica, la quale, con ogni probabilità, sta in diretto rapporto con lo stesso meccanismo patogenetico supposto e specialmente con la paralisi delle fibre muscolari circolari del cilindro invaginante.

Infatti, mancando lo strozzamento dell'intestino invaginato, non si ebbe clinicamente un esordio brusco, con dolori fierissimi (pur essendo invaginato il tenue [Smith e Barlow]), collasso, rapida comparsa del vomito, del meteorismo, della diarrea sanguinolenta. Si notò solo una stipsi ostinata ; e, se la reazione positiva del contenuto gastrico per l'acido lattico e la negativa per il cloridrico potevano sussidiare il sospetto di un tumore maligno dello stomaco, il ripetersi dei vomiti biliari doveva suggerire l'dea di una diagnosi clinica diversa.

Roma, luglio 1910.

BIBLIOGRAFIA.

Andò. Il Policlinico, Sez. pratica, 1908, p. 229.

Barbacci. *Trattato italiano di chirurgia. I tumori.* Vol. I, p. IV, Ediz. Vallardi.

Barling. Annals of Surgery, Febr. 1907.

Bennet. Il Policlinico, Sez. pratica, 1908, p. 913.

Besnier. *De l'invagination intestinale.* Paris, 1857.

Binaghi. Società italiana di Chirurgia, Roma, 1902, p. 34.

Borst. *Die Lehre von den Geschwülsten.* Wiesbaden, 1902.

Bumm. *Trattato di Ostetricia.* Soc. Editr. Libraria, 1905.

Cecchetelli-Ippoliti. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1902, p 571; La Sem. médicale, 1902, p. 310.

Clos. Thèse de Paris, 1883.

Cruveilhier. *Traité d'anatom. patholog.* Vol. I, p. 524.

Deichert. Inaug. Dissertat. Göttingen, 1895.

Delore e Leriche. Il Policlinico, Sez. pratica, 1908, p. 1294.

DURANTE. Bollett. dell'Accademia Medica di Roma, 1896.
DURANTE. *Trattato di patologia e terapia chirurgica*, vol. III, p. 522, Ediz. Vallardi.
FISCHER. Münch. mediz. Wochen., 1907, S. 174.
FÖRSTER. *Trattato di fisiologia*. Ediz. Vallardi, p. 429.
FRANCO. Rivista veneta di scienze mediche, 1909, fasc. V.
FULCI. Gazzetta internazionale di medicina, chirurgia, igiene, 1910, n. 19.
GLINSKI. Virchow's Archiv, Bd. 167, S. 373, 1902.
HEATON. The Lancet, 1894, vol. I, p. 1012.
HOFFMANN. Inaug. Dissertat. Greifswald, 1891.
KAUFMANN. *Trattato di anatomia patologica*. Ediz. Vallardi.
KIRMISSON. La Sem. médicale, 1900, p. 123.
KRÖNIG. Deut. med. Wochens., 1891, n. 41.
LAUGIER. Bullet. de la Soc. Anatom., 1867, p. 84.
LEICHTENSTERN. Jahresbericht f. die prakt. Heilk., Prag, 1873, Bd. 118-121.
LEJARS. *Chirurgie d'urgence*. Masson, Paris, 1904
LIEBMANN. Zeitsch. f. Krebsforsch. Bd. III, S. 622, 1905.
LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo*. Società Editrice Libraria, vol. II. pag. 208, 211, 215.
MUSCATELLO. Tipografia Di Mattei, Catania, 1900.
NOTHNAGEL. *Spezielle Pathologie und Therapie*. Bd. 17, 1896.
ORTH. *Lehrbuch der speciell. patholog. Anatomie*, 1887, S. 847.
ORTH. *Patholog.-anatom. Diagnostik*. Berlin, 1910.
PASSAGGI. Il Policlinico, Sez. chirurgica, 1905, p. 10.
PROPPING. Mitteil. a. d. Grenzeb. d. Med. und Chirurgie, 1910, S. 536; Centralbl. f. allgem. patholog. Anatomie, 1910, S. 616.
PUSATERI. Il Policlinico, Sez. chirurgica, 1903, p. 1.
RIBBERT. *Die Geschwülstlehre*. Bonn, 1904.
ROSSI. Archivio ed Atti della Società italiana di chirurgia, 1903, p. 174.
SOULIGOUX. La Clinica chirurgica, p. 294, 1909.
SPENCER-WELLS. Transact. of the patholog. Society of London, 1863, vol. 14, p. 170.
STÖHR. *Lehrbuch der Histologie*. Jena, 1901.
STÖRK. Centralblatt f. allgem. Patholog. und patholog. Anatomie, 1896, S. 36.
WERNICH. Virchow's Archiv, Bd. 50, S. 138, 1870.
ZAHRADNICHY. Il Policlinico, Sez. pratica, 1901, p. 843.
ZIEGLER. Specielle patholog. Anatomie. Jena, 1902.

La bibliografia completa, per mancanza di spazio, verrà pubblicata negli estratti.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C L. Pozzi, *resp.*

Anno XVIII Roma, febbraio 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

II Clinica Medica dell'Università di Berlino
diretta dal Prof. F. Kraus

Contributo allo studio dei rapporti tra il contenuto in lipoidi del siero e reazione del Wassermann

per il dott. PAOLO ALESSANDRINI.

Le ipotesi sulla natura fisico-chimica dei processi intimi che si svolgono nella reazione del Wassermann sorsero fin da quando si vide che all'estratto acquoso del fegato sifilitico si poteva sostituire non solo l'estratto alcoolico di questo, ma anche del cuore di cavia. La sostanza che avrebbe la parte fondamentale nella reazione sarebbe così un *lipoide*. Le ricerche ulteriori tentarono d'identificare ancora meglio questa sostanza, che non sarebbe altro che lecitina giacchè, come dimostrò il Porges, la lecitina del commercio per lo più nella reazione di Wassermann può sostituire l'antigene sifilitico; siccome però, come ha messo in rilievo il Bang, la lecitina del commercio è per lo più una miscela di varie sostanze appartenenti al gruppo dei lipoidi, si comprendono i risultati delle ricerche di Sachs ed Altmann che poterono sostituire l'estratto di fegato sifilitico con oleato di sodio, del Levaditi e Yamonouchi, che ottennero gli stessi risultati con glicosaurocolato di sodio, del Fleischmann con vasellina. Tutte queste ricerche concordano in un fatto di fondamentale importanza teoretica: che cioè la reazione di Wassermann non è una reazione specifica, vale a dire che il virus sifilitico non entra direttamente nella reazione. Ciò non toglie valore minimamente al suo significato diagnostico, come si volle dapprima credere, giacchè le statistiche dimostrano luminosamente la costanza tra la reazione positiva e la presenza di manifestazioni luetiche in atto o

di affezione latente e la reazione negativa e l'assenza dell'affezione. Non entra nel nostro tema il discutere qui le eccezioni apparenti o reali in questa corrispondenza. In ogni caso, ammesso che l'azione dei lipoidi si possa identificare con quella dell'estratto acquoso del fegato sifilitico (fatto non ancora sicuramente stabilito), la reazione di Wassermann verrebbe a dimostrare che gli acidi grassi o i fosfatidi negli organi normali e patologici si trovano in combinazioni diverse, giacchè è stato sicuramente dimostrato che l'estratto del fegato normale non ha affatto le proprietà del luetico nella reazione. Nel fegato normale forse i lipoidi sarebbero combinati in un modo più stabile cogli elementi del tessuto, sicchè non passerebbero nell'estratto.

Senza voler entrare in discussioni teoretiche che non hanno rapporto colle mie osservazioni sperimentali, accennerò solo che le numerose ricerche di questi ultimi anni hanno dimostrato che i lipoidi in genere, e più specialmente la lecitina, hanno una grandissima importanza come fattori immunitarii. Il meccanismo con cui entrano in giuoco nel processo dell'immunità è ancora molto discusso; è però universalmente riconosciuto il rapporto tra quantità di lecitina del sangue e stati infettivi o tossici. Il Petit ha fatto appunto notare che le tossine sono in grado di combinarsi a forti quantità di lecitina in rapporto direttamente proporzionale alla loro azione neurotossica. Anche il Wassermann ha dimostrato che il veleno del tetano viene legato dal tessuto nervoso. È stata da vari autori dimostrata l'avidità che ha la tossina difterica per la lecitina, infine il Calmette ha dimostrato l'avidità che hanno i bacilli tubercolari per la lecitina ed ha rilevato che nel siero dei tubercolosi circola una grande quantità di questa sostanza.

Rimaneva a stabilire il contenuto dei lipoidi del siero nei vari stadî dell'infezione sifilitica e parasifilitica. Dalle ricerche del Peritz risulta appunto un aumento dei lipoidi non solo nella sifilide ma anche (ed anzi in modo più manifesto) nelle forme parasifilitiche; in base a ciò l'autore cerca di lumeggiare in modo originale e felice il meccanismo di produzione di queste forme morbose.

Se da una parte lo studio dei rapporti quantitativi di queste sostanze tra l'individuo normale e l'individuo affetto da forme sifilitiche e parasifilitiche ha una importanza grandissima dal punto di vista teorico, la difficoltà del dosaggio di questi corpi viene a diminuirne il valore pratico.

Il metodo più adoperato è il dosaggio quantitativo del fosforo dei vari estratti, etereo, alcoolico e cloroformico: il Peritz anzi ha potuto dimostrare che il fosfatide che è in forte aumento nel siero dei luetici, tabici e paralitici passa quasi esclusivamente nell'estratto alcoolico. Si comprende che questo metodo ha un valore relativo, perchè, oltre a determinare solo il gruppo dei lipoidi che nella classificazione del Thudicum, va sotto il nome di fosfatidi, non determina i singoli elementi di questo gruppo, ma un'intiera serie di sostanze, in cui il fosforo è anche inegualmente distribuito; così, mentre esistono dei monofosfatidi, quali ad esempio, la lecitina, la mielina, esistono anche difosfatidi, quali per es. l' amido-mielina l'amido-cefalina, ecc.

Si è cercato allora di determinare in altro modo la lecitina, che sembra il costituente che entra in special modo in giuoco come meccanismo di difesa nei pro-

cessi infettivi-tossici; ed il Calmette ha proposto recentemente un mezzo basato sul potere attivante che ha la lecitina nell'emolisi per veleno del cobra. Questo formerebbe colla lecitina una combinazione, il cosidetto « lecitide », il quale ha un forte potere emolitico. In base a questo principio si potrebbero rilevare nel siero delle traccie minime di lecitina ed il Calmette è riuscito a dimostrare con ciò un forte aumento del contenuto in lecitina nel siero dei tubercolosi. La determinazione avviene in base al calcolo della quantità di siero (inattivato per ½ ora a 58°) che bisogna aggiungere per avere emolisi ad un'emulsione di corpuscoli rossi di cavallo lavati, tenuti insieme ad una quantità costante di veleno del cobra, tale che da sola non determini emolisi.

Il Calmette per dare un maggior valore pratico alla reazione, senza adoperare quantità diverse di siero, ha rilevato che 0.5 cmc. di siero *d'individuo normale* aggiunto ad una emulsione di emazie di cavallo lavate (1 cmc. al 5 %) 0.5 di soluzione di veleno del cobra all'1:5000 non sono in grado di determinare emolisi, mentre la stessa quantita di siero d'individui tubercolosi in una forte percentuale sarebbe in grado di attivare un tale processo, di agire cioè da complemento.

Scopo delle mie ricerche è l'applicazione di questo metodo non solo per determinare il rapporto tra infezione luetica e paraluetica e contenuto in lecitina del siero, ma anche per studiare parallelamente il comportamento della reazione del Wassermann e l'intensità della reazione del veleno del cobra. A tale scopo era indispensabile trovare un modo per potere stabilire le varie intensità della reazione, come si fa colla reazione del Wassermann; ciò è possibile adoperando colla stessa quantità di emulsione di emazie e di veleno del cobra quantità diverse di siero. I controlli indispensabili per mettermi al sicuro da eventuali errori sono due: uno per dimostrare che il siero da solo, indipendentemente dal veleno del cobra, non determini emolisi delle emazie, ed un altro atto a dimostrare che il veleno da solo non riesce emolitico. Quando le emazie datano da alcuni giorni talora si verifica emolisi anche in tali condizioni: in tale caso ho ripetuto le esperienze con emazie fresche.

Il siero è stato inattivato per mezz'ora a 58°, secondo l'indicazione del Calmette, processo per cui verrebbero ad essere distrutti gli acidi grassi o saponi, che talora, indipendentemente dalla lecitina, possono attivare il veleno del cobra.

Senza ripetere per i singoli casi i controlli, riferisco lo schema in base al quale ho eseguito le reazioni.

Esperienza.

	Provetta				
	1	2	3	4	5
	cmc.				
Siero	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005
Soluzione di veleno del cobra 1/5000	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Emulsione di emazie di cavallo al 5 %	1	1	1	1	1
Soluzione fisiologica	Fino a 3 cmc.				

Controlli.

	Provetta					
	1	2	3	4	5	6
	cmc.					
Siero	0.5	0.1	0.05	0.01	0.005	..
Soluzione di veleno del cobra 1/5000	..	..	..	..	..	0.5
Emulsione di emazie di cavallo al 5 %	1	1	1	1	1	1
Soluzione fisiologica	Fino a 3 cmc.					

Le provette venivano tenute in termostato a 37° gradi per due ore e poi venivano messe in ghiacciaia, secondo le indicazioni del Calmette. Si considerava come tempo massimo della reazione 24 ore, in capo al quale tempo si scrivevano i risultati. Talora abbiamo potuto constatare dopo solo qualche ora un inizio di emolisi anche nella provetta n. 1 della serie dei controlli (sieri emolitici termostabili?), ed allora scrivevamo il risultato prima che l'emolisi progredisse ulteriormente nei tubetti della seconda serie. Costantemente abbiamo constatato nelle provette della prima serie una reazione decrescente d'intensità dalla provetta 1 alla 5: vale a dire una proporzionalità della reazione alla quantità di siero adoperato.

Le mie osservazioni si riferiscono a 52 casi, di cui 40 con reazione di Wassermann positiva, e 12 con reazione negativa Per stabilire un parallelismo tra intensità della reazione di Wassermann e reazione della lecitina, ho adoperato il seguente criterio: Quando nella serie delle provette dell'esperienza si aveva emolisi fino alla provetta n. 5, mentre nei controlli non se ne aveva affatto, o solo una traccia nella provetta n. 1, chiamavo la reazione « massima » (+ + + +); se nella prima serie si aveva emolisi fino alla quarta provetta, mentre nella seconda si verificavano le condizioni suddette, chiamavo la reazione « fortemente positiva » (+ + +); se fino alla terza, « di media intensità » (+ +); se fino alla seconda « debolmente positiva » (+); se nella provetta 1 si aveva intensa emolisi, mentre nei controlli si aveva solo traccia, parlavo di reazione « dubbia » (±); se invece la reazione mancava sia nella prima, che nella seconda serie delle provette, o si comportava ugualmente, parlavo di « reazione negativa » (—).

Riferisco ora sistematicamente i risultati delle mie ricerche raggruppandoli secondo l'intensità della reazione di Wassermann.

Tabella N. I. — *Reazione di Wassermann —*.

			Reazione della lecitina.				Reazione della lecitina.
1.	Paziente	*N*	+	7.	Paziente	*B*	+
2.	Id.	*B*	+ + +	8.	Id.	*K*	+ +
3.	Id.	*B*	—	9.	Id.	*S*	—
4.	Id.	*K*	+ +	10.	Id.	*Z*	—
5.	Id.	*P*	+	11.	Id.	*S*	+
6.	Id.	*F*	—	12.	Id.	*R*	+ + +

Dai risultati della suesposta tabella, non si possono trarre speciali conclusioni, giacchè nei casi in cui sembra specialmente in contrasto la reazione di Wassermann colla reazione della lecitina, non si trattava di individui normali ma, per esempio, nel caso n. 2, di una grave tubercolosi, e nel caso n. 12 di una gravissima anemia perniciosa, e mentre nella prima forma già Calmette ha dimostrato la frequenza dell'aumento del contenuto in lecitina del siero del sangue, non esistono osservazioni che dimostrino come si comporta il siero a tale riguardo nei casi di anemie primitive o secondarie. Mancano anche osservazioni nei casi di nefrite (caso n. 4).

Più dimostrativi mi sembrano i reperti con reazione di Wassermann positiva.

TABELLA N. II. — *Reazione di Wassermann +.*

			Reazione della lecitina.				Reazione della lecitina.
1.	Paziente	*F*	—	6.	Paziente	*E*	+ +
2.	Id.	*M*	—	7.	Id.	*R*	+ + +
3.	Id.	*R*	+ +	8.	Id.	*B*	+ + +
4.	Id.	*A*	—	9.	Id.	*F*	—
5.	Id.	*K*	+ + +	10.	Id.	*S*	—

Dalla precedente tabella risulterebbe, che tra reazione di Wassermann e reazione Calmette non esiste corrispondenza, calcolando però, con una certa approssimazione il parallelismo dei valori, possiamo affermare che discordanza esiste specialmente in tre casi (5, 7, 8). In due si trattava di una tubercolosi polmonare, ed in uno di una lues epatica. Non possiamo dire se la reazione stesse in rapporto colle malattie sunnominate; ad ogni modo i due casi di tubercolosi stanno appunto in accordo colle osservazioni del Calmette.

TABELLA N. III. — *Reazione di Wassermann + +.*

			Reazione della lecitina.				Reazione della lecitina.
1.	Paziente	*D*	—	8.	Paziente	*R*	+ +
2.	Id.	*E*	+ + +	9	Id.	*H*	+ + + +
3.	Id.	*M*	+	10.	Id.	*W*	—
4.	Id.	*R*	+	11.	Id.	*S*	—
5.	Id.	*M*	+ + + +	12.	Id.	*P*	+
6.	Id.	*C*	—	13.	Id.	*P*	—
7.	Id.	*M*	+ + +				

In questa tabella risulta ancora più la discordanza tra le due reazioni e, nonostante calcoliamo come approssimativamente corrispondenti le reazioni + + + e le +, troviamo che la reazione della lecitina si comporta completamente diversa in sette casi (53 %). È degno di menzione il fatto, che nel caso n. 5 e n. 9, in cui la reazione era fortemente positiva, si trattava di una forma di sifilide epatica e di una cirrosi. Questo fatto è tanto più notevole, quando si consideri la parte che spetterebbe, secondo alcuni, al fegato nel metabolismo dei lipoidi.

TABELLA N. IV. — *Reazione di Wassermann + + +.*

			Reazione della lecitina.				Reazione della lecitina.
1.	Paziente	*M*	—	7.	Paziente	*R*	+
2.	Id.	*B*	+	8.	Id.	*C*	—
3.	Id.	*P*	+	9.	Id.	*V*	—
4.	Id.	*D*	—	10.	Id.	*M*	+ + +
5.	Id.	*R*	+ +	11.	Id.	*G*	—
6.	Id.	*F*	—				

Dalla suesposta tabella risulta evidentissima la mancanza di qualunque parallelismo tra le due reazioni. Su 11 casi si possono considerare solo due casi corrispondenti (circa 18 %) : nel caso n. 5 si trattava di una tabe, e nel n. 10 di una irite luetica.

TABELLA N. V. — *Reazione di Wassermann* + + + +.

		Reazione della lecitina.			Reazione della lecitina.
1.	Paziente *K*	+ + +	4.	Paziente *H*	—
2.	Id. *B*	—	5.	Id. *G*	—
3.	Id. *L*	—	6.	Id. *K*	+

Anche più manifesto è il disaccordo tra le due reazioni, nei casi di reazione di Wassermann di massima intensità. Nell'unico paziente in cui abbiamo una reazione della lecitina abbastanza intensa, si trattava di un caso di nefrite cronica ; è interessante notare questa coincidenza col *caso di nefrite* della tabella n. 1.

Dall'esame complessivo di tutti i casi con reazione di Wassermann positiva (40), calcolando col sistema del Calmette (vale a dire non graduando l' intensità della reazione), troveremmo reazione positiva in una buona percentuale (50 %) ; ciò conferma le ricerche del Bauer e Lehndorff e del Beyer di controllo alle esperienze del Calmette. Le nostre esperienze però, autorizzano ad una importante conclusione : *la sostanza che nel siero dei luetici determina la deviazione del complemento, non è certo la stessa che attiva il veleno del cobra nella sua azione emolitica* (*lecitina, secondo il Calmette*).

Anche il Peritz nelle sue ricerche, ha trovato che non vi è corrispondenza diretta tra intensità della reazione di Wassermann e contenuto in lecitina del siero, e, nonostante abbia riscontrato un forte aumento dei lipoidi nel siero d'individui affetti da forme sifilitiche e parasifilitiche, ha osservato il fatto, in apparenza paradossale, che, dopo le iniezioni di lecitina, la reazione del Wassermann, prima positiva, può diventare negativa.

Tutte queste osservazioni trovano la loro spiegazione nella teoria emessa dal Bang a proposito del meccanismo della reazione del Wassermann. Egli pensa che il lipoide non è l'anticorpo sifilitico, ma è intimamente con esso combinato ; per azione dell'antigene (acido oleico ?) viene scisso il lipoide dall'anticorpo e questo si cambia col complemento.

Se l'ipotesi di Calmette (che cioè la reazione del veleno del cobra sia specifica per la lecitina) troverà ulteriore conferma, noi per mezzo di tale reazione combinata colla reazione di Wassermann, potremmo stabilire delle leggi sui rapporti tra anticorpi sifilitici e lipoidi ad essi combinati.

L'osservazione da me fatta che, quanto più è intensa la reazione del Wassermann, altrettanto è più rara la reazione del Calmette, non sarebbe in contraddizione colle considerazioni suesposte: infatti si potrebbe pensare, che quanto è maggiore la quantità degli anticorpi circolanti, altrettanto è maggiore l'affinità di questi per la lecitina, ed allora il veleno del cobra non potrebbe più combinarsi a questa sostanza per formare il « lecitide ».

Per portare un contributo alla risoluzione della questione ho fatto la seguente esperienza di controllo: invece di adoperare soluzione di veleno del cobra all' 1 : 5000 l'ho adoperato in soluzione all' 1 : 3000, avendo determinato precedentemente che anche una tale soluzione, senza aggiunta di siero, non era in grado di emolizzare le emazie di cavallo. Allora ho constatato il fatto interessante, che le reazioni, che prima erano riuscite negative, nella seconda prova erano quasi tutte più o meno intensamente positive, come risulta dalla seguente tabella.

TABELLA N. VI. — *Reazione di Wassermann + + + +.*

	Reazione del cobra all'1/5000	Reazione del cobra all'1/3000
1. Paziente *B*	—	+
2. Id. *L*	—	±
3. Id. *H*	—	+ + +
4. Id. *G*	—	—
5. Id. *K*	+	+ +

Ciò dimostrerebbe un antagonismo tra l'anticorpo sifilitico ed il veleno del cobra rispetto all'affinità per la lecitina; l'affinità sembrerebbe proporzionale alla concentrazione delle relative sostanze.

Lo studio accurato di questi rapporti, come pure sul valore della reazione di Calmette, è ancora in via di esame, e sarà argomento di un'ulteriore pubblicazione.

BIBLIOGRAFIA.

CALMETTE, MASSOL e GUÉRIN. *Sur les propriétés activantes des sérums d'animaux sains et d'animaux tuberculeux ou tuberculinés à l'égard du venin de cobra.* Comptes rendus de l'Acad. de Sciences, 25 mai 1908.

BAUER et LEHNDORFF. Wiener Med. Wochenschrift, 1909, p. 1615.

BANG IVAR. *Die biologische Bedeutung der Lipoidstoffe.* Ergebniss. der Inn. Mediz. und Kinderheilk., 1909.

BEYER. Münchener med. Wochensch., 1910.

PERITZ. *Zur Pathologie der Lipoide.* Zeitschr. für experimentelle Pathol. und Therapie, 1910.

II.

CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretta dal prof. DOMENICO MAJOCCHI

Contributo alla questione del valore pratico della reazione di Wassermann nella sifilide

per il dott. GIUSEPPE GAVINI, assistente.

Nonostante il concorso di autori valentissimi ed un infinito numero di esperienze, si discute ancor molto intorno alla reazione del Wassermann.

Caduto il concetto dei primi ricercatori che la reazione fosse cioè un fenomeno biologico, quando all'antigene ritenuto specifico si sostituirono organi diversi, normali o patologici, di uomo o di animali, e quando anche nei lebbrosi, negli ammalati di malattia del sonno e di framboesia tropicale vennero trovate le sensibilizzatrici ritenute esclusive della sifilide, parve anche la specificità clinica della

reazione fortemente scossa allorchè un cospicuo contingente di ricerche di controllo rivelò come, sia pur di rado, potesse aversi deviazione del complemento in malattie che non fossero la sifilide, ad es. il diabete, la tubercolosi, la malaria, la scarlattina, i tumori, ecc. E per quanto un più diffuso impiego della tecnica classica, anche nei suoi più minuti dettagli, induca oggidì a ritenere che taluni dei suddetti reperti siano imputabili ad un imperfetto metodo di indagine, per quanto studî recenti abbiano dimostrato la transitorietà di alcuni di essi, l'estrema rarità degli altri, rimane tuttavia il fatto che in casi non luetici può aversi la reazione di Wassermann positiva.

Recentemente poi Freudenberg alla Società di medicina berlinese, ed in seguito T. Cohn, Dreuw, Wossidlo, Jeanselme, han richiamato l'attenzione sul fatto di responsi sierodiagnostici differenti ottenuti contemporaneamente da diversi Istituti sopra un medesimo siero, aggiungendo così nuove riserve al significato della siero-reazione.

Poichè però tale riserbo a me pare, dall'esame attento dei fatti, attribuibile più che altro al diverso modo con cui i vari autori procedono nell'interpretazione del reperto sierodiagnostico, credo necessario, prima di parlare dei risultati ottenuti dalle mie ricerche, di mettere ben in chiaro i criterî secondo i quali io giudico l'esito della reazione,

Ho accennato come esperienze ulteriori abbiano condotto alla constatazione di proprietà anticomplementari nel siero di ammalati delle più diverse entità morbose. Or bene, un'attenta disamina di queste varie reazioni, non specifiche, presso i differenti autori permette di rilevare come in esse quelle sostanze che producono arresto dell'emolisi non si trovano mai, o quasi mai, in quantità sufficiente a deviare il complemento anche con dosi inferiori a quella massima di antigene. Così che se, per es., il siero di un sifilitico con manifestazioni in atto impedisce l'emolisi tanto con una dose massima di antigene, poniamo 0.20 cmc., quanto con dosi inferiori, come 0.10-0.55 cmc., il siero di un tubercolotico, malarico, diabetico, soltanto con la prima di tali quantità riesce anticomplementare. Da questa constatazione che trae a considerare la deviazione del complemento come una reazione di intensità, in rapporto cioè colla quantità di sostanze anticomplementari contenute nei sieri, può venire un'equa valutazione del responso sierodiagnostico.

A conseguire quest'intento però occorre anzitutto intenderci sull'uso dell'antigene. È noto come questo, sia esso un estratto acquoso od alcoolico, di fegato fetale sifilitico o di organi diversi umani e di animali, ovvero una sospensione di speciali sostanze, possiede in quantità determinata la proprietà di deviare per sè stesso il complemento. Si è quindi convenuto dai primi ricercatori, ed a questo mi sono rigorosamente attenuto, di usare dell'estratto, come dose massima, la metà della più gran dose, che per sè stessa non ostacolava l'emolisi. Ad esempio, se un dato estratto inibisce l'emolisi a dose di 0.40 cmc., come quantità massima si dovrà prendere 0.15 cmc. Procedimento questo, secondo i detti ricercatori, atto ad escludere che, per naturali oscillazioni nel comportarsi dei vari elementi della reazione, non dovesse una dose più grande di estratto provocare già per sè stessa deviazione del complemento, ma che ha ragione di esser mantenuto anche di fronte

ALIMENTO MELLIN'S VUOL DIRE
FORZA · ROBUSTEZZA · VIGORE · ENERGIA · CERVELLO · NERVI · OSSA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III — Re d'Italia
GUGLIELMO II — Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD
ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

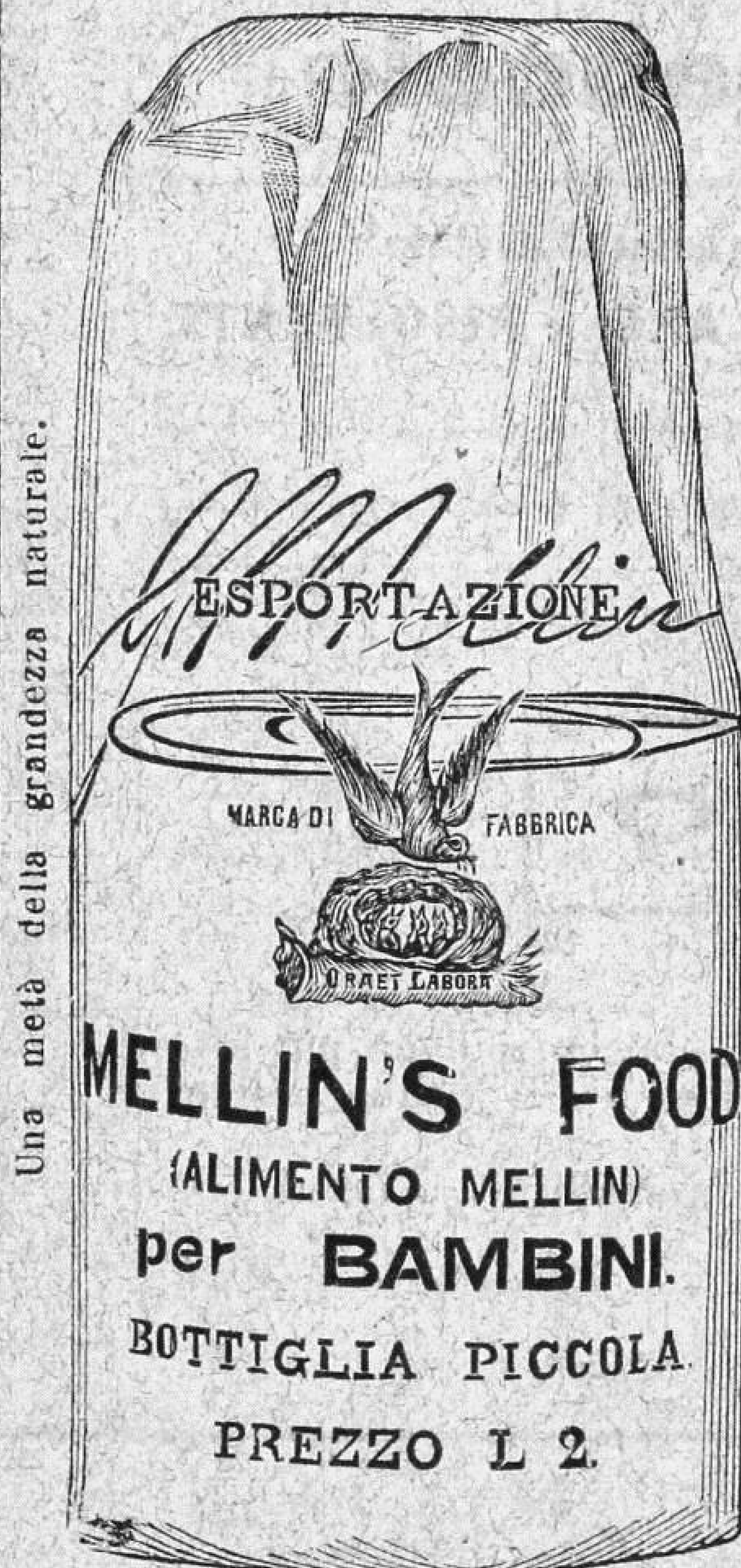
CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

● Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD
ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Leopardi, 25, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25**. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

al criterio di intensità con cui la reazione va oggi considerata. Poichè infatti questa palesa determinati principî che si trovano tanto nella sifilide quanto in altre malattie, ma che in esse sono in quantità talmente inferiore, salvo rarissime eccezioni, da non poter essere rivelate che con una dose massima di estratto, è naturale che da una parte si cerchi di usare di quest'ultimo la quantità minore possibile onde render meno frequenti tali reperti, e che d'altra parte lo si adoperi in quantità varie e decrescenti, tali queste ultime da non potere reagire che con un sangue sifilitico. Ai singoli sieri infatti vengono aggiunte quantità di estratto inferiori alla massima nelle proporzioni di $^2/_3$ e $^1/_3$, le quali però a contatto di un siero francamente luetico portan sempre un chiaro arresto dell'emolisi.

Le molteplici modificazioni apportate al primo metodo di Wassermann ed il desiderio vivissimo di semplificare il processo hanno però fatto sì che da molti ricercatori si trascuri l'importanza di un impiego esatto e costante dell'antigene, e e mentre gli uni eccedono nella quantità massima di esso, gli altri s'acconciano con un'unica dose media fra la maggiore e la minore di quelle primitivamente additate. Richiamo l'attenzione su questo fatto, poichè in una reazione tanto delicata qual'è questa, più che mai si rende necessario l'agire con uniforme rigore di tecnica. È infatti ovvio il pensare come, eccedendo nella quantità di estratto, possa aversi impedimento dell'emolisi là dove con dose esatta non sarebbesi ottenuto il fenomeno; e si comprende del pari come una dose media sia talora insufficiente a rivelare quelle proprietà anticomplementari che la dose limite potrebbe additare. Ed è a credere che, nei casi citati da Freudenberg e da altri, sia avvenuto qualcosa di simile; come pure non è improbabile quanto ha rilevato ultimamente Pisani, e cioè che alcuni dei risultati riportati a prova della non specificità clinica della reazione di Wassermann sieno dovuti appunto a ricerche eseguite con la sola dose massima di antigene, anzichè con quantità varie e decrescenti di esso.

Determinato come sopra l'esatto impiego dell'estratto, credo sia possibile venire ad un'uniforme e più precisa classificazione del risultato sierodiagnostico.

Si è detto da taluni autori che non esistono se non reazioni positive o negative. Ora, se questo è possibile per ciò che è interpretazione clinica della reazione, non può tuttavia ritenersi sufficiente, date le riserve che si fanno oggi sull'esito della stessa. Come ha rilevato giustamente il predetto medico berlinese, una reazione che non sia francamente positiva o negativa potrà clinicamente deporre o no per la sifilide, ma, considerata come espressione di un fenomeno proprio a diverse malattie, merita di essere più esattamente definita. Si è convenuto infatti di chiamare con nomi differenti i vari gradi di intensità della reazione corrispondenti alle varie quantità di antigene che, in unione al siero esaminato, producono arresto dell'emolisi. In ciò pure io mi sono attenuto al criterio della scuola di Wassermann. Distinguo quindi le reazioni positive in *intense*, *medie*, *deboli* ed *incerte*. Ritengo per *intense* quelle in cui la deviazione del complemento avviene con tutte e tre le quantità di antigene usate; per *medie* quelle in cui il fenomeno si osserva soltanto con le due maggiori di tali quantità; per *deboli* quelle caratterizzate da una inibizione del sistema emolitico limitata alla dose massima di estratto; e come *incerte* infine quelle che, con quest'ultima, presentano soltanto un impedimento parziale

dell'emolisi. Suddivisione codesta, a mio parere, migliore delle altre, in quanto, più esattamente esprimendo l'estensione della reazione, si uniforma al criterio d'intensità sotto il quale essa va considerata.

È del resto da augurarsi si addivenga presto ad un accordo fra i vari autori su questo punto; sarà così tolto il pericolo additato da Freudenberg che una reazione negativa presso un ricercatore sia da un altro dichiarata dubbia e forse anche positiva e viceversa.

***

Prima di esporre dettagliatamente il risultato delle mie ricerche, voglio ricordare come, pur attenendomi strettamente alla tecnica originale di Wassermann, abbia usato per antigene gli estratti *alcoolici* di fegati fetali sifilitici, perchè di più facile preparazione ed anche perchè, secondo alcuni autori, offrono, in confronto cogli estratti acquosi maggior costanza e chiarezza di reperti.

A scopo di controllo ho anche fatto uso di estratto alcoolico di cuore di cavia; esso, è noto, risponde in modo efficacissimo al bisogno; tuttavia la sua attività è alcun poco inferiore a quella dell'estratto epatico, il che mi si è reso evidente di fronte a parziali impedimenti dell'emolisi, che soltanto con questo ultimo poterono venire apprezzati.

Speciale importanza ho dato ai controlli di tutti i componenti la reazione ed alla loro esatta titolazione. È nota, infatti, l'estrema delicatezza della tecnica ed a quanti errori essa esponga; nè mi diffonderò sulla necessità di un dosaggio rigoroso della emolisina. Ricordo soltanto come Liebermann e Maslakowetz hanno recentemente richiamato l'attenzione su nuove fonti di errore che scaturiscono da variazioni nella quantità degli eritrociti e specialmente nel contenuto in complemento dei sieri di cavia.

***

Il risultato finale delle mie ricerche, parte delle quali fu già oggetto di una mia comunicazione alla Società dermatologica italiana nella XI riunione del dicembre 1909, è riassunto nella seguente tabella:

Diagnosi	Numero dei casi	Reazioni positive	Reazioni negative
Sifilide primaria	32	23 = 71 %	9 = 28 %
Id. secondaria con sintomi	137	126 = 92 %	11 = 8 %
Id. terziaria con sintomi	68	53 = 77 %	15 = 22 %
Id. latente recente (primi 3 anni)	37	17 = 45 %	20 = 54 %
Id. latente inoltrata (dopo 3 anni)	83	24 = 28 %	59 = 71 %
Id. ereditaria	10	6 = 60 %	4 = 40 %
Casi dubbî e sifilofobie	70	19 = 27 %	51 = 72 %
Forme non sifilitiche ed individui sani	96	2 = 2 %	94 = 97 %

Nella sifilide *primaria* in periodo di 2ª incubazione, ho esito positivo nel 71 % dei casi. Le medie degli autori stanno fra il 40 ed il 90 %, ciò che si deve, oltre al diverso numero di pazienti esaminati, alla maggiore o minore età del sifiloma. Negli individui in cui la reazione fu negativa, l'ulcera datava per lo più da meno di 25 giorni, in accordo con quanto ormai si ammette che la proprietà anticom-

plementare del sangue si inizii a partire in genere dal 25° giorno di comparsa della lesione primaria. In un caso il reperto del sangue fu negativo fino al 60° giorno e si rivelò positivo appena incominciò l'eruzione dell'esantema; in un altro, tuttora degente in Clinica, si mantenne ripetutamente negativo fino a 15 giorni dopo l'insorgenza della roseola (55° giorno del sifiloma) ed accennò ad un debolissimo reperto positivo due settimane dopo l'iniezione del nuovo preparato Ehrlich-Hata.

Nei primi tempi dell'infezione ben di rado il siero dei pazienti possiede un alto potere anticomplementare; mi accadde spesso di colpire con successivi esami i vari gradi d'intensità della reazione, dall'incerto al debole, medio ed intenso: questo ultimo esito per solito l'osservai soltanto dopo l'inizio dei fenomeni secondari.

Nella sifilide *secondaria* con manifestazioni in atto, il 92 % dei casi provoca deviazione del complemento. Sopra 137 soggetti ho ottenuto 11 risultati negativi: di questi, 6 appartenevano ad ammalati sottoposti a cura mercuriale e con sintomatologia in evidente via di risoluzione. Altri 2 casi, rimasti negativi anche a prova ripetuta — non eran curati — concernevano un ectima specifico ed un sifiloderma pustoloso, forme gravi e che si mostrarono ribelli al trattamento specifico. Nei restanti tre casi trovavansi quali uniche manifestazioni un'alopecia areolare in uno ed in un altro una placca opalina; nell'ultimo, infine, placche vulvari con sifiloderma appena accennato; non mi fu dato però di ripetere l'esame. Rilevo quest'ultimo fatto — oltre la unicità della lesione — perchè, come osservarono Bruhns e Halberstädter, in tali casi è logico, data l'eccezionalità del reperto, il pensare ad eventuali errori di tecnica: parecchi di essi infatti, con un nuovo estratto, hanno dato, in mano ad altri, reazioni positive. Meno agevole riesce spiegare il reperto negativo dei due casi suaccennati di ectima e di sifiloderma pustoloso: se si considera la reazione del Wassermann come una reazione di immunità, il fenomeno può interpretarsi come una mancanza di potere reattivo dell'organismo, analogamente a quanto può avvenire nella reazione del Widal.

Nella sifilide in *terzo stadio* a sintomi manifesti ho il 77 % di esiti positivi; ho ritenuto come sintomi specifici, anche disturbi vaghi ed incerti, quali dolori d'ossa, cefalee, eruzioni acneiformi, periostiti, e questo spiega perchè io abbia una percentuale positiva assai inferiore a quella di altri autori. La maggior parte di tali reazioni positive appartenevano ad ammalati di lue polisintomatica, mentre i pochi casi di lue monosintomatica mi diedero quasi tutti reazione assai debole o negativa. Fra questi ultimi vi sono ammalati con isolate lesioni ossee ed è noto come in essi accada di notare con grandissima frequenza la mancanza di potere anticomplementare. La difficoltà a reagire positivamente dei sifilitici con un'unica manifestazione mi fa ritenere, con Bering, che la sicurezza della sierodiagnosi dipenda, oltrechè da altri fattori, anche dalla estensione dei sintomi luetici. È stata notata a questo riguardo una certa analogia con quanto avviene per l'ulcero iniziale: un focolaio di malattia circoscritto, con pochi spirocheti, ad esempio, una gomma cutanea, può infatti rappresentare una lesione tanto locale da essere l'immunità dell'individuo mancante, così come è mancante nel primo stadio quando ancora non è avvenuta la generalizzazione del virus.

La sifilide *latente recente* e cioè dei primi tre anni d'infezione, mi dà il 45 %

positivo, e dopo tre anni il 28 %. Se però alle cifre dei primi anni si può dare poco valore, trattandosi per lo più di individui in corso di cura, importanza speciale acquista il per cento negli anni che susseguono, abbassandosi esso in modo chiaro in rapporto al numero ed all'intensità delle cure eseguite.

Nei casi infatti, che reagirono negativi, occorsero per la massima parte individui in cui la lue, regolarmente curata, datava da un minimo di 3, ad un massimo di 30 anni; ed erano per lo più soggetti nei quali le condizioni floride di salute e la lunga assenza di recidive sollecitavano grandemente, insieme alle altre considerazioni cliniche, il giudizio di guarigione. I pazienti, per contro, che reagirono positivamente, accusavano sia un trattamento specifico affatto irregolare, sia recidive frequenti, quale attestato d'una virulenza persistente della malattia, ovvero erano persone in alcun modo state sottoposte alla cura, perchè l'infezione aveva iniziato con ulcero insospetto ed era decorsa con peculiare benignità o silenzio di sintomi.

Nella *sifilide ereditaria*, data la scarsezza dei casi esaminati, rilevo soltanto che non v'ha diretto parallelismo, nell'esito della reazione, fra le madri ed i loro bambini; in due di esse con neonati reagenti positivamente, ho avuto reazione negativa (nell'una però solo da cinque mesi era stata interrotta la cura mercuriale); in un bambino di madre positiva fu invece il reperto negativo. Quest'ultimo fatto su cui hanno insistito ultimamente Bar e Dannay, è della più alta importanza: esso ammonisce come non sia possibile dalla reazione negativa in un neonato, anche in assenza di manifestazioni, concludere che esso è sano. E quindi una reazione negativa in un nato da madre con segni specifici o sospetta di sifilide non autorizza nè all'allattamento mediante una nutrice sana, nè all'astensione da intervento terapeutico.

Onde risultasse con qual frequenza la lue non possa venir agevolmente diagnosticata, volli tener distinti i casi *sospetti*, concernenti in genere individui ad anamnesi negativa con lesioni fortemente dubbie, ovvero soggetti con precedenti anamnestici incerti e senza segni specifici.

In 58 di cotali esami ottenni 19 volte reazione positiva e cioè: in due casi di fimosi, in un sifiloderma rupioide, in due pazienti affetti da cefalee ostinate, in un supposto tumore delle coane, in un caso di leucoplachia, in due di eredo-sifilide tardiva e in nove donne, tre delle quali con marito luetico, le altre sei accusanti aborti ripetuti o nati-morti, ed infine nel padre di un neonato che infettò la nutrice.

Ai casi sospetti aggiunsi quelli di *sifilofobia*, ossia di pazienti in cui, alla mancanza di ogni segno obbiettivo, faceva riscontro un'anamnesi negativa resa per lo più men chiara e sospetta dalle condizioni psichiche speciali al soggetto, nel quale, a dir vero, il sierodiagnostico si praticava più che altro a titolo di terapia suggestiva. In 12 di questi individui fu la reazione sempre negativa.

Accennerò qui incidentalmente, basandomi sull'alta esperienza del mio illustre Maestro, come anche in Bologna sia straordinariamente frequente l'ulcero misto, il che impone la più grande prudenza nelle diagnosi di ulcero molle, e può giustificare parecchie delle sifilidi ignorate. Ove si consideri poi che la ricerca dello spirochete nel sifiloma non sempre riesce e trova un ostacolo appunto nella surriferita simbiosi, è agevole pensare come, in tali contingenze, possa la sieroreazione essere di valido aiuto alla diagnosi.

Sopra 96 soggetti *di controllo*, in cui cioè la lue poteva, per l'anamnesi e per l'esame obbiettivo, essere sicuramente esclusa, ebbi 94 reazioni negative e 2 incerte. Ho fatto il possibile per estendere la ricerca a svariate malattie, particolarmente a quelle che hanno con la sifilide analogie anatomo-patologiche (granulomi) e ad altre in cui vennero osservati reperti positivi. Accanto così a parecchi infermi di lupus, tubercolosi cutanea, linfomi tubercolari, ad un ammalato di micosi fungoide, ad uno di lepra ed a due di pemfigo, ed a non pochi psoriasici, ho esaminato tre casi di tubercolosi polmonare, uno di pleurite, tre di emorragia cerebrale, uno di anemia aplastica, due di pseudoleucemia, uno di arteriosclerosi; ricerche queste ultime che debbo alla cortesia del chiarissimo prof. A. Conti di Cremona, al quale porgo qui i più vivi ringraziamenti.

Le due reazioni *incerte* su mentovate riflettono un ammalato di pemfigo vegetante dello scroto, ed un paziente affetto da grossi linfomi al collo, con chiara eredità tubercolare e fatti di incipiente apicite: la sierodiagnosi, ripetuta in entrambi, dava per risultato una incompleta dissoluzione delle emazie con la dose massima di antigene, e però, mancando anamnesticamente ed obbiettivamente alcun segno specifico, non poteva a tali reperti attribuirsi significato positivo per la lue.

***

Esposti così brevemente i risultati delle ricerche, vediamo ora quale valore essi ci acconsentano di aggiudicare al responso sierodiagnostico.

Prendendo punto di partenza dalla reazione positiva *intensa*, osserverò anzitutto come non abbia mai avuto tale reperto (e posso anche dire una reazione media) senza che fosse possibile di rilevare nel paziente segni certi dell'infezione luetica. Tale fatto per sè stesso già addimostra nello spiccato esito positivo un valore diagnostico squisitamente specifico e tale da farci concludere con certezza quasi assoluta per l'esistenza della sifilide nell'ammalato in esame.

Ho detto « quasi assoluta » poichè non voglio escludere, per quanto da me osservato, che in qualche caso possa aversi un simile reperto in malattie diverse dalla sifilide. Occorre però rilevare come tale evenienza sia rarissima; sì da non infirmare l'eccellenza del risultato. Torna qui acconcio del resto il ricordare il numero tutt'altro che lieve delle sifilidi ignorate. Secondo Bayet, infatti, a Bruxelles nella classe operaia un quarto degli uomini con terziarismo in atto negava la lue; Fournier nelle alte classi della società, trovò su oltre 4000 casi di sifilide III, il 3 % di lue ignorata nell'uomo ed il 10 % nella donna; e Lesser recentemente, all'eventualità della reazione positiva in pretesi soggetti non sifilitici, ha contrapposto il fatto che su 131 casi di lue III, ben in 40 era l'infezione celtica dal paziente esclusa. Su tali reperti eccezionali non è dunque detta l'ultima parola; ad ogni modo, anche tenendo conto di essi, le *chances* d'errore nell'interpretazione diagnostica della reazione intensa sono sempre, come già fu osservato, assai inferiori a quelle che offrono i nostri migliori metodi di indagine clinica.

La reazione stessa però, mentre accusa nel malato l'infezione celtica, permette anche, per la maggioranza degli autori, un certo orientamento nei riguardi della prognosi. Effettivamente non esisterebbe alcun rapporto fra l'andamento della rea-

zione e la gravità del male, in quanto quest'ultima dipende, generalmente, più che dalla natura della lesione, dalla sua localizzazione. Come dice Bayet, una gomma cutanea ed una gomma nel midollo spinale daranno una reazione identica, non ostante l'enorme differenza nelle loro conseguenze. È però stato rilevato, e risulta chiaro anche dalle mie ricerche, come la massima parte dei pazienti che reagiscono al Wassermann intensamente presentino manifeste e marcate lesioni specifiche, ovvero siano soggetti in cui l'infezione è sorta ed ha decorso inavvertita o trascurata, ove perciò nessuna cura ebbe luogo, ed è quindi logicamente a supporsi di avere a che fare con una forma non risolta, ma latente. In base a queste constatazioni sarà perciò il giudizio prognostico cauto sempre, ed in modo speciale riservato quando avremo a che fare con individui curati regolarmente, in cui l'epoca lontana di infezione e l'assenza di manifestazioni parrebbero deporre per una conseguita guarigione. Nè basta. Come concluse recentemente anche Pisani da sue ricerche sul modo di comportarsi a seguito del trattamento specifico dei sieri di sifilitici e parasifilitici, il fatto che in questi ultimi, a differenza dei primi, nonostante le cure più energiche e continuate, non si riesce ad ottenere il mutamento della reazione positiva, ci porterà con sicurezza quasi assoluta, quando si tratti di un ammalato « che sempre e costantemente abbia dato reazione positiva intensa », ad « affermare di aver a che fare con una forma parasifilitica anzi che con una forma semplicemente luetica, ed a dettare perciò prognosi adeguata ».

***

Determinato così il significato della reazione positiva intensa, vediamo ora quali criteri ci debban guidare nell'interpretazione degli altri gradi della medesima, delle reazioni cioè *deboli* ed *incerte.* Poichè, come ho accennato nel principio di questo lavoro, è ormai provato da migliaia di esperienze che una reazione *debole* può, oltrechè nella sifilide, osservarsi con maggiore o minore frequenza in malattie le più varie, ne vien di conseguenza che non è possibile assegnare ad essa, e tanto meno alla reazione *ambigua*, un valore diagnostico assoluto. Troppo lungi mi porterebbe l'enumerare qui le malattie in cui venne osservata tale reazione positiva, tante sono ormai le osservazioni raccolte nei vari campi della patologia. Volendo quindi ricordare soltanto quelle in cui il reperto positivo è stato trovato con frequenza speciale (il che vale ad escludere sia una lue ignorata, sia una tecnica men che rigorosa), mi limito ad accennare alla scarlattina, alla tubercolosi, alla carcinomatosi, al diabete, all'ittero, alla malaria, alla pseudoleucemia, al tifo. È poco probabile che in avvenire possa accrescersi il numero di queste malattie, essendo oramai le ricerche di controllo state compiute da un grandissimo contingente di sperimentatori sopra un'infinità di casi delle più svariate entità morbose. Per quanto anzi ha riguardo alla scarlattina, accennerò come le recenti ricerche di Foà e di Koch conducano ad ammettere che il valore pratico della reazione non sia affatto vulnerato dal suo comportarsi di fronte al siero degli scarlattinosi: in 59 di questi ammalati, gli autori su citati non osservarono alcuna reazione veramente positiva, e solo in 14 ebbero ritardo dell'emolisi. Per ciò che riflette le altre forme morbose in cui può avverarsi un parziale impedimento dell'emolisi, potrà

nell'interpretazione del reperto essere di utilità la constatazione che esse corrispondono per lo più a quadri nosologici conclamati, il cui diagnostico quindi non è difficile (e ciò, astraendo dal campo patologico, vale per le reazioni positive in donne gravide). Ove tuttavia si pensi che in taluni scarlattinosi, come nelle donne eclampsiche, la proprietà anticomplementare del siero corrispondeva alla presenza di albumina nelle urine, si renderà evidente la necessità di un esame obbiettivo rigoroso e completo. Non sempre, è uopo confessarlo, saremo con ciò tolti dal dubbio: vi sono processi tubercolari così come vi sono, tumori non accessibili ai comuni mezzi di indagine, e taluni di essi possono portare alterazioni nei vari organi ben difficilmente differenziabili da una lesione sifilitica: in questi ed altri casi la reazione parziale non raggiungerebbe che un valore diagnostico assai problematico.

Se è necessario porre tali riserve al valore della reazione debole, presa per sè, è tuttavia giusto il riconoscere che essa assume un significato diagnostico cospicuo quando trovasi a sostegno di un quadro clinico per sè stesso insufficiente alla diagnosi di lue e quando possano venire esclusi gli stati morbosi su accennati. Ricorderò ad esempio come tale reperto sia frequente nei casi di sifilide con un'unica manifestazione, e perciò appunto non facilmente riconoscibili, e come lo stesso reperto non sia raro nelle forme di sifilide ignorata decorrente con assenza completa o quasi di segni specifici. Trovandoci del resto di fronte ad ammalati in cui il sospetto di lue secondaria non fosse a sufficienza convalidato dalla reazione parziale, sarà indicato il ripetere la ricerca. Mühsam infatti ha rilevato come talora avvenga (ciò che è di regola nella sifilide sperimentale delle scimmie) che la reazione del Wassermann mostri un'intensità, la quale va oscillando anche se non vengano somministrati al soggetto rimedi specifici, così che ad un periodo in cui esiste la reazione spiccata se ne vede seguire dopo qualche settimana un altro nel quale essa è invece appena positiva, segue poi un nuovo periodo nel quale essa ritorna spiccata, e così via. In casi dubbi quindi di sifilide II, il ripetere la reazione dopo qualche settimana potrà essere di grande utilità alla diagnosi.

Alle riserve fatte sul valore diagnostico della reazione *debole* e della *incerta* corrisponde un criterio prognostico assai limitato. Qualche autore afferma che un tale reperto ha significato benigno per la lue, avendolo trovato in relazione con sifilidi decorrenti senza manifestazioni, in apparente stato di guarigione. Per ciò che è mia esperienza, non credo tale affermazione pienamente giustificata: a me occorse due volte questo esito in casi di lue particolarmente ostinata ed estesa: un sifiloderma psoriasiforme e gomme multiple delle gambe, ambedue esenti da cura. Ed il riserbo che tale constatazione mi impone si convalida ancor meglio quando si consideri in quali contingenze per lo più l'infezione luetica reagisca al Wassermann in modo parziale. Dall'esame dei miei casi risulta che tale evenienza, in realtà piuttosto frequente, o si ha nel principio dell'infezione, ovvero corrisponde ad una lue decorrente con sintomi poco estesi, od infine è l'esponente di una cura in corso o recente. Nel primo caso il reperto è, si può dire, la regola, e rappresenta il ponte di passaggio da una reazione negativa ad una positiva intensa, nè è qui possibile trarre deduzioni sull'ulteriore decorso dell'infezione. Lo stesso dicasi della lue monosintomatica: la scarsezza delle prime manifestazioni può anche espri-

mere una minor virulenza dell'infezione, ma contrasterebbe coll'esperienza clinica il dedurne un concetto prognostico favorevole, quando è noto come appunto certe sifilidi, assai benigne nei primi anni, si complichino in periodi avanzati di accidenti gravi dal lato specialmente del sistema nervoso. Ed il prognostico è grave addirittura quando il sintoma, sia pure unico ed accompagnato a reazione parziale, venga, dopo i primi anni, a rappresentare un virus ancora in via di attività, com'è occorso a me due volte in casi di lue III. Passando in ultimo a considerare il reperto parziale come conseguenza di una cura recente od in corso, è uopo riconoscere come esso offre un dato criterio prognostico solamente in quanto dimostra che nell'individuo esaminato, in seguito alla cura, incominciano determinate modificazioni del siero; il resto spetta al pratico, ed è da mettere in accordo col periodo di infezione, col numero delle cure fatte, coll'eventuale modificarsi delle manifestazioni. E poichè, come abbiamo accennato, dopo i primi anni di cura regolare e di apparente guarigione del malato, è la reazione in genere negativa, sarà un reperto parziale da considerarsi piuttosto quale segno di trattamento insufficiente, ovvero richiamerà la nostra attenzione sulla possibilità di un focolaio in via di formazione o latente.

***

Venendo infine al valore della reazione negativa, dobbiamo riconoscere che, come per la febbre tifoide, l'assenza della reazione positiva ha poca importanza per il diagnostico retrospettivo della infezione. Ma v'ha di più. Un numero non indifferente di sifilidi in atto, o ad ogni modo indubbie, offre in tutti i periodi della malattia reazione negativa. Come ho già detto, nella sifilide primaria tale esito mi occorse nel 28 % dei casi, diminuì all'8 % nella secondaria, per risalire al 22 % nella terziaria. Che in taluni casi il reperto negativo coincida con la poca estensione delle lesioni o con la speciale localizzazione (ad esempio quella delle ossa) con la deficienza o mancanza di anticorpi che esso appaia quale conseguenza di cura specifica o possa accordarsi colla lunga durata dell'infezione, ovvero con peculiari proprietà del siero, ad esempio con l'alcalinità di esso, secondo Sachs e Altmann, o la presenza di complementoidi (Hecht), il fatto essenziale è che l'assenza della reazione positiva non esclude in modo assoluto la lue. E di ciò l'ammalato dovrà sempre essere prevenuto. Vi sono tuttavia delle circostanze in cui è possibile trarre qualche significato dalla reazione negativa. Così, trovandoci di fronte ad un ammalato sospetto di sifilide II, potremo ragionevolmente escludere con grandissima probabilità l'infezione, data la rarità del reperto negativo in tale periodo. Così pure, se in un sifilitico la reazione dopo cura specifica si trasformerà da positiva in negativa, potremo dedurne conclusioni favorevoli al malato, e ciò in misura che sarà meglio determinata in appresso.

***

Nelle righe che precedono, parlando del valore diagnostico e prognostico della reazione, ho implicitamente ammesso che questa sia direttamente influenzata dalla cura specifica. Prima però di trarre da questo conclusioni pratiche in rapporto al trattamento, voglio esporre le principali ragioni su cui basa il mio asserto.

Non v'è certamente sull'argomento concorde consenso fra i vari autori. Con-

trariamente infatti a quelli, e son la maggior parte, che ritengono si abbia una costante ed immediata influenza della cura sulla reazione, vi è un discreto numero di autori che, in base ad esperienze proprie, negano tale rapporto od ammettono che avvenga senza regola alcuna, Werter, Reinhart, Blanck, Paris e Sabareanu, ad esempio, riferiscono casi in cui la reazione positiva non sarebbe per nulla stata modificata dal trattamento, ovvero solo dopo un lungo periodo di tempo, in modo da escluderne l'influenza, e casi in cui una negazione negativa sarebbe ritornata positiva durante o dopo la cura. Da tale disparità di opinioni venni tratto a controllare nelle mie ricerche come si esercitasse l'influenza del mercurio sulla reazione.

Già un esame sommario di tutta la mia casistica permette di farci un deciso orientamento. Sul totale dei casi di sifilide infatti:

1° quelli per nulla o solo leggermente curati dànno l'85 % positivo;

2° e quelli curati energicamente solo il 20 per cento positivo.

(Intendo per energicamente curati gli individui in cui vennero praticate 3-4 cure mercuriali in ognuno dei primi tre anni d'infezione).

E tale differenza notevole di risultati si accentua ancor più nella lue latente, nei casi cioè in cui l'infezione data sempre da qualche anno e dove l'assenza di manifestazioni potrebbe talvolta deporre per una risoluzione spontanea della malattia. Su 139 casi di lue latente infatti:

1° quelli poco o nulla trattati dànno il 77 % positivo;

2° quelli energicamente curati il 15 % positivo.

Poichè quindi, secondo le esperienze di Kiralyfi, Bruck e Stern, non è possibile ammettere un'influenza diretta del mercurio sul mutamento di reazione, bisogna convenire che tale differenza di risultati dopo le cure sia dovuta a particolari modificazioni nei sieri sotto l'azione del trattamento specifico. Chè se al tempo di malattia deve pure ascriversi un potere modificatore della reazione, la quale in genere va infatti diminuendo di frequenza quanto più antica è l'infezione nei malati, è pur uopo riconoscere che tale influenza si esplica massimamente in quanto il soggetto sia o meno stato sottoposto a cura specifica.

Su 83 casi di sifilide tardiva latente io ho 24 reperti positivi corrispondenti ad individui o per nulla curati, ovvero in modo insufficiente. In nessuno dei 59 negativi la malattia decorse immune da intervento terapeutico; ed all'aver in taluno di questi l'anamnesi rilevato una cura scarsa od irregolare, fece riscontro una spiccata tendenza alle recidive, talchè non era in questi soggetti il reperto negativo da interpretarsi quale segno prognosticamente favorevole, ma soltanto come il portato di un recente trattamento mercuriale.

Naturalmente le percentuali su riferite dànno un criterio troppo sommario; un'esatta valutazione dell'influenza del trattamento specifico sulla reazione può solo ottenersi con metodi e con esperienze ripetute in ogni singolo individuo in periodi di tempo diversi. Ciò fino ad oggi ho potuto fare in parte soltanto ed in un ristretto numero di ammalati, come è esposto nelle tavole seguenti:

N. progress.	Casi	Periodo della malattia	I esame	II esame		III esame		IV esame		V esame	
				cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione
1	P. A.	Sifiloma iniziale del glande	positiva	6 iniezioni calomelano grammi 0.05	negativa	20 iniezioni calomelano grammi 0.05	negativa				
2	R. S.	Id. id.	id.	15 iniezioni calomelano grammi 0.05	id.						
3	T. P.	Sifiloma prepuziale . .	id.	20 iniezioni calomelano grammi 0.05	Id.						
4	D. V. . . .	Sifiloma. Roseola. . .	id.	48 iniezioni sublimato grammi 0.02	id.	14 iniezioni calomelano grammi 0.05	negativa				
5	L. P.	Sifiloderma ulceroso. Anamnesi tubercolare	id.	2 iniezioni calomelano, 1 cura di polveri del Pollini IK.	positiva	20 frizioni mercuriali	positiva	20 frizioni Hg. Cura del Pollini	positiva		
6	A. R.	Sifiloderma roseolico .	id.	6 iniezioni calomelano grammi 0.05	negativa	26 iniezioni calomelano	negativa				
7	D. O.	Sifiloderma. Placche opaline	id.	8 iniezioni calomelano grammi 0 05	id.						
8	D. I.	Sifiloderma. Placche ulcerate ai genitali .	id.	4 iniezioni calomelano grammi 0.05	debole	10 iniezioni calomelano	negativa				
9	M. F.	Id. id.	id.	10 iniezioni calomelano grammi 0.05	negativa						

N. progress.	Casi	Periodo della malattia	I esame	II esame		III esame		IV esame		V esame	
				cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione
10	S. M.	Sifiloderma. Adenite suppurata	positiva	5 iniezione calomelano grammi 0.05	debole	25 iniezione sublimato grammi 0.02	negativa	25 iniezioni sublimato	negativa		
11	C. I.	Sifiloderma tubercolare	id.	10 iniezioni calomelano grammi 0.05	negativa						
12	V. A.	Sifiloderma recidivante. Ascessi freddi multipli. Carie tubercolare del gomito. Tubercolosi pulmonare	id.	10 iniezioni calomelano grammi 0.05.	positiva	IK. Sublimato 0.02.20 iniez.	positiva				
13	C. R.	Irite specifica.	id.	8 iniezioni calomelano grammi 0.05.	negativa						
14	M. E.	Placche orali.	id.	17 iniezioni sublimato grammi 0.02	id.						
15	O. S.	Sifiloderma eritematoso papuloso	id.	15 iniezioni sublimato grammi 0.02	debole	20 iniezioni sublimato grammi 0.02 (recidiva)	positiva	60 iniezioni sublimato	negativa		
16	Z. C.	Impetigine specifica .	id.	45 iniezioni sublimato grammi 0.02	negativa						
17	E. A.	Orchite specifica . . .	id.	80 iniezioni sublimato grammi 0.02	id.						

N. progress.	Casi	Periodo della malattia	I esame	II esame		III esame		IV esame		V esame	
				cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione
18	A. A.	Coroidite.	positiva	100 iniezioni sublimato grammi 0.02	negativa						
19	R. R.	Placche orali.	id.	10 iniezioni sublimato grammi 0.02	debole	(recidiva di placche)	positiva	30 frizioni	negativa		
20	M. F.	Placche ulcerate sulle fauci (fumatore)	id.	25 iniezioni sublimato grammi 0.02	negativa	(recidive)	id	frizioni mercuriali, 6 iniezioni calomelano	id.		
21	S. P.	Placche scrotali. . . .	id.	2 cure di sublimato	id.						
22	A. C.	Sifiloderma papuloso palmare e del tronco	id.	30 iniezioni salicilato grammi 0.03	positiva	1 cura di calomelano	id.				
23	D. C.	Cefalea. Osteopatia . .	id.	15 iniezioni salicilato grammi 0.05	negativa	30 iniezioni salicilato	negativa				
24	B. G.	Placche ai genitali . .	id.	20 iniezioni salicilato grammi 0.05	id.						
25	P. F.	Id. . . .	id.	40 iniezioni salicilato grammi 0.05	id.						
26	B. C.	Gomme recidivanti. .	id.	6 iniezioni calomelano grammi 0.05 IK.	positiva	40 frizioni IK.	positiva	2 cure calomelano	positiva	1 cura a Salsomaggiore	positiva
27	M. F.	Cefalea ostinata . . .	positiva debole	25 iniezioni bijoduro di Hg.	negativa						

N. progress.	Casi	Periodo della malattia	I esame	II esame		III esame		IV esame		V esame	
				cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione	cura	reazione
28	V. R.	Sifiloderma papulo-tubercolare del capo	positiva	20 iniezioni sublimato grammi 0.02 e una di calomelano gr. 0.05	positiva	6 iniezioni calomelano grammi 0.05	negativa				
29	R. A.	Sifiloderma tubercolare	id.	30 iniezioni sublimato grammi 0.02	id.	40 frizioni	positiva				
30	M. F.	Periostiti multiple . .	id.	20 iniezioni salicilato grammi 0.05 e 25 iniezioni di sublimato	negativa						
31	B. O.	Id. . . .	id.	8 iniezioni calomelano grammi 0.05	debole	16 iniezioni calomelano	negativa				
32	M. T.	Gomme (alcoolizzato).	id.	6 iniezioni calomelano grammi 0 05 IK.	positiva	30 frizioni IK.	positiva	2 cure di calomelano	positiva		
33	B. G.	Gomma del palato . .	id.	5 iniezioni calomelano grammi 0.05	debole	10 iniezioni calomelano	debole				
34	O. F.	Periostiti	id.	20 frizioni e una cura di salicilato	positiva	IIa cura di salicilato	negativa				
35	L. F.	Leucoplachia (alcoolista)	id.	30 iniezioni sublimato grammi 0.02	id.	altre 2 cure di sublimato	positiva				
36	S. V.	Paralisi progressiva. .	id.	30 iniezioni sublimato grammi 0.02	id.	pillole protojoduro = una cura	id.	6 iniezioni calomelano	positiva		

Volendo per maggior chiarezza riassumere queste osservazioni ho:

Stadio	Totale dei casi	Negativi	Positivi
I e II	25	22	3
III	11	5	6
	36	27	9

Risulta anzitutto da queste cifre, che la reazione del Wassermann è influenzata dal mercurio in tutti e tre gli stadî, e nel 1° e 2° in modo assai più facile che nel 3°. Mentre infatti in questo periodo 6 su 11 pazienti rimangono positivi, nei due stadî precedenti tale fatto occorre in 3 soltanto su 25 ammalati. Rilevo qui subito come, negli individui in cui la reazione rimase positiva, circostanze determinate che vedremo in appresso, richiamassero l'attenzione della scarsa efficacia del trattamento specifico nel decorso della malattia. È questo fatto tanto maggiormente interessante in quanto nel resto degli ammalati l'attenuarsi o lo scomparire della reazione corrispondeva sempre ad un visibile miglioramento se non alla guarigione definitiva delle manifestazioni. Così che s'appalesa uno stretto rapporto fra la reazione ed il decorso clinico della malattia, ed è logico dedurne che il trasformarsi dell'esito positivo avviene non in quanto l'organismo assimila mercurio, ma in quanto esso mercurio agisce direttamente sulle alterazioni prodotte nell'organismo dalla sifilide. Una prova di ciò si ha nel fatto della persistenza del reperto positivo nella tabe e nella paralisi generale in cui il trattamento specifico non ha potere sulle localizzazioni nervose patogeneticamente ancora oscure per quanto in diretto nesso colla sifilide. Ciò viene anche dimostrato dai casi 15 e 20 della tabella suesposta, in cui, nonostante la cura in corso, unitamente al comparire di recidive, la reazione ritornò positiva.

Torna qui acconcio di mettere in rilievo lo stretto rapporto che passa fra la insorgenza delle recidive e la reazione positiva. Anche nel n. 19 degli ammalati su elencati, trattasi di una paziente affetta da sifiloderma eritematico-papuloso in cui la reazione, con 10 iniezioni di sublimato, accennò a diminuire d'intensità, ma ritornò positiva dopo 10-12 giorni unitamente all'insorgere di placche orali.

E l'importanza di tali fatti si accresce quando si consideri che il ristabilirsi della proprietà anticomplementare del sangue non solo accompagna, ma può precedere le nuove manifestazioni; in un sifilitico da quattro anni, regolarmente curato ed in apparente stato di guarigione, fu il reperto, per quanto debolmente, positivo; orbene, a distanza di 10-15 giorni si appalesavano papule sullo scroto.

Tanto di maggior valore sono queste constatazioni in quanto in quasi tutti gli ammalati da me esaminati dopo i primi 3-4 anni di cura ed in istato di guarigione, ebbi costantemente reazione negativa. E se eccezioni a tale regola mi accadde di osservare, ciò avvenne in pazienti nei quali, per il frequente succedersi di recidive, riesciva la guarigione già clinicamente assai problematica. Questo rap-

porto fra la persistenza della malattia ed il mantenersi positivo della reazione, è provato chiaramente dall'esame dei casi in cui, non ostante il prolungato trattamento specifico, non mi venne fatto di trasformare la reazione in negativa. Ed è di speciale interesse l'osservare come tali pazienti si trovassero in condizioni clinicamente ben definite. Così, mentre nei casi 5 e 12 trattasi di pazienti con precedenti indubbi di lesioni tubercolari tuttavia attive — e non occorre io ricordi quale gravità conferisca alla lue la coesistenza di processi tubercolari — nel n. 36 avevasi a che fare con un individuo in istato di paralisi progressiva conclamata, ad un punto tale quindi della malattia in cui la terapia specifica è impotente sì a debellare il morbo, come a mutare la reazione in negativa. Infine nei casi 22, 26, 29, 32 e 35 era in gioco una lue improntata fin dal suo inizio ad una particolare malignità, com'era provato dall'entità e dal rapido succedersi delle recidive; in due poi di essi, nel 32 e nel 35, coincideva un chiaro stato di alcoolismo del paziente, e, senza voler accennare come l'alcool sia uno dei più grandi coefficienti di gravità della sifilide, dirò che già Lesser per il primo ha dimostrato quanto esso ostacoli l'azione modificatrice della cura sulla reazione.

È del resto questa azione modificatrice per sè stessa già differente da individuo ad individuo anche in casi a decorso clinico relativamente normale. Tale considerazione risulta dalle tavole precedenti, ove si osserva, ad esempio, che in taluni soggetti sei cure di calomelano indussero la reazione negativa, in altri soltanto parziale; e così una reazione negativa dopo 15 iniezioni di salicilato in un paziente, non lo divenne che dopo 30 in un altro.

Non è infine da trascurare l'influenza esercitata dalla qualità del medicamento usato, e, senza entrare in più lunghi dettagli, accennerò come dalle ricerche fatte risulti il calomelano possedere anche sotto il riguardo sierodiagnostico un'efficacia più rapida del sublimato, e, questo un potere alcun poco maggiore del salicilato.

Volendo ora riassumere queste brevi considerazioni intorno all'influenza della cura sulla reazione del Wassermann, credo di poter affermare:

1° che un rapporto fra sierodiagnosi e terapia della sifilide esiste, ed è un rapporto chiaro e costante; col progredire della cura e col modificarsi delle manifestazioni la reazione positiva infatti va attenuandosi nella sua intensità fino a farsi negativa;

2° il ritorno della reazione positiva precede od accompagna per lo più le recidive;

3° nei casi gravi per malignità dell'infezione o per complicanze determinate, la reazione permane positiva;

4° nei casi di lue latente, regolarmente curata e clinicamente guarita, a distanza di più di 3-4 anni dall'infezione la reazione è con grande costanza negativa.

***

Giunti a queste conclusioni è a chiederci se sia possibile trarre dalla sierodiagnosi delle indicazioni per la cura. Il tempo di esperienza della siero-reazione è troppo breve per poter rispondere in modo sicuro a tale domanda. D'altronde per

poterlo fare occorre anche sia chiarita una questione importantissima e, cioè quello che significa esattamente una reazione positiva. Com'è noto, Neisser ha enunciato che essa reazione può ritenersi quale un indizio di malattia ancor esistente, di attività del virus sifilitico. Non è al dì d'oggi possibile dimostrare questo asserto contro al quale depongono non pochi fatti, nè di breve momento. Necessiterebbe in prima linea di poter osservare un netto parallelismo fra l'esito della reazione e la virulenza della malattia, com'è rappresentata clinicamente. Ora ciò non avviene sempre : nello stadio gommoso ho, ad esempio, fra i miei casi pressochè il 25 % di reazioni negative, e pure la gomma va oggi considerata come focolaio virulento, cioè, contenente spirocheti; io ebbi ancora reazione negativa in due madri i cui neonati — sifilitici — avevano reagito positivamente, e tali donne, ognuno sa, sono pure inattaccabili portatrici di forte virulenza. Si contrappone anche il fatto di individui sifilitici da decennî, in apparenza normali, con figli sani, e che ciò nonostante reagiscono positivamente. Son tuttavia numerose e fortemente convincenti le osservazioni che appoggerebbero il rapporto fra esito positivo e virulenza della malattia. Anzitutto la reazione si sviluppa man mano d'accordo col progredire dell'infezione e, come questa, viene influenzata nella sua intensità dalla terapia. Essa va soggetta a determinate varianti, facendosi negativa nel periodo di latenza e tornando positiva col presentarsi di sintomi, offre un per cento positivo maggiore nella lue a sintomi manifesti in confronto della latente. A questo si aggiunga il maggior numero di reperti positivi nella sifilide III polisintomatica in confronto della monosintomatica. Nè può sfuggire l'evidente correlazione che esiste fra l'inefficacia della cura nella paralisi progressiva e l'impossibilità di trasformare presso questa la reazione in negativa. Si contrappone il fatto di ammalati che diecine di anni dopo l'infezione possono reagire positivi, pure essendo in istato di presumibile perfetta guarigione, e con figli pure sani ; ma son tali individui veramente guariti? Citron lo nega : ed infatti ognuno sa come la sifilide in soggetti anche apparentemente sanissimi possa dopo diecine di anni dare delle sorprese; in essi, nota l'autore suddetto, si vedono spesso tabe, aneurismi, paralisi, sopravvenire più tardi, ed i loro bimbi sani forniscono anch'essi delle reazioni positive. In appoggio a questo concetto stanno le osservazioni di Lesser che all'autopsia di vecchi sifilitici ha trovato nella metà dei casi, negli organi interni, delle lesioni sifilitiche, le quali non avevano rivelato la loro presenza nè all'esame obbiettivo, nè per alcuna sensazione subbiettiva. Questo conferma anche Buday, rilevando come le lesioni sifilitiche trovate alla sezione in soggetti reagenti al Wassermann positivamente, hanno infiltrato così ricco di cellule che, per quanto non vi si trovino spirocheti, non possono far l'impressione di un processo patologico del tutto passato e finito.

Da quanto abbiamo esposto risulta come grandemente probabile che il reperto sierodiagnostico positivo corrisponda ad uno stato di attività del virus sifilitico. Poichè però ciò non risulta ancora sperimentalmente provato e comporta, oggi almeno, eccezioni non trascurabili, sarebbe prematuro e non scevro di pericoli il volerne dedurre indicazioni assolute nell'indirizzo terapeutico della sifilide. Questo è anche il parere di Blaschko il quale ha messo in guardia contro le conclusioni troppo spinte di entusiasti del metodo.

Laboratori DURET E RABY - MARLY LE ROI - (FRANCIA)

TRATTAMENTO RAZIONALE E IGIENICO DELLA STITICHEZZA ABITUALE





THAOLAXINE

PAGLIETTE
CACHETS - GRANULI
COMPRESSE

PRODOTTI ESCLUSIVAMENTE VEGETALI

LASSATIVO REGIME - COSTANTE EFFICACIA

REGOLATORI DELLE FUNZIONI INTESTINALI

CHOLÉOKINASE

6 a 8 Ovoid per giorno

TRATTAMENTO SPECIALE DELL' ENTÉROCOLITE MUCOMEMBRANOSA

Concessionario Esclusivo per l'Italia: C. GIONGO, Via Capuccio, 19, MILANO

CAMPIONI E LETTERATURA FRANCO SU DOMANDA

SPERMINUM - POEHL

Essenza Spermini - Poehl

30 gocce 3 volte al giorno ½ ora prima dei pasti, prese con acqua alc. o latte.

Sperminum Poehl per iniezioni

Sperminum-Poehl disseccato, per clistere

contro: **Neurastenia, marasmi senili, disturbi isterici, malattie di cuore** (miocarditi, ipertrofia del cuore), **arteriosclerosi, sifilide, tubercolosi, tifo, malattie del rachide, impotenza nevrastenica, paralisi, reumatismi cronici, podagra, anemia**, ecc., negli **esaurimenti** e nelle **convalescenze.**

Cerebrin-Poehl (Synergo-Cerebrin) contro **epilessia — alcoolismo — affezioni nervose.**

Thyreoidin-Poehl (Synergo-Thyreoidin) contro **obesità — eclampsia — malattie della pelle, myxoedema,** ecc.

Mammin-Poehl (Synergo-Mammin) contro il **fibroma dell'utero — menorragie — metrorragie, endometriti — dismenorrea,** ecc.

Ovarin-Poehl (Synergo-Ovarin) nelle **manifestazioni nervose, dipendenti dal clima** dopo l'Ovariotomia, nella **amenorrea, isterismo, clorosi.**

Reniin-Poehl (Synergo-Reniin) contro **nefriti parenchimatose, insufficienza renale, uremia.**

Adrenal-Poehl elemento efficace nelle **nefriti secondarie — vaso costrittore — antiflogistico — emostatico,** ecc.

Tubi da 0,002, Soluzione 1 : 1000 - 10,0 e 30,0.

1. **Pastiglia** per uso interno
2. **Ampolle** per iniezione.

Si spedisce gratis dietro richiesta il **Compendio Organoterapeutico,** comprendente la letteratura, le indicazioni ed i modi d'uso.

Si vendono in tutte le principali Farmacie.

Rappresentanti generali e depositari per l'Italia: **PREISER E C. - MILANO**

Letteratura gratis e franco dall'*Istituto Organoterapeutico* Prof. Dott. V. **POEHL e FIGLI,** PIETROBURGO (Russia)

Pregasi vivamente di guardarsi dalle imitazioni e contraffazioni

Termometri Uebe in vero vetro di Jena solidi ed esattissimi, al minuto, controllati dalla Fabbrica L. **2.50;** con certificato di correzione dell'Ufficio Metrico del Ministero di Agricoltura L. **4.50.** Pei signori medici abbonati al giornale L. **2** e L. **4** (franchi di porto).

Credo prudente perciò di riferirmi a quanto è a mia diretta esperienza nei riguardi della terapia e che ho più sopra esposto.

Poichè l'intervento terapeutico mercuriale come modifica lo stato dell'ammalato modifica del pari l'esito della reazione, sarà da ritenere che il rendersi meno intensa di questa, fino anche a scomparire del tutto, abbia significato favorevole nel senso di raggiunta efficacia della cura.

Il ritorno della reazione a positiva quando sopraggiungono recidive ci ammonisce d'altronde a porre un prognostico riservato allorchè un ulteriore esame del paziente ci mostrasse di nuovo proprietà anticomplementari del sangue, e potrà considerarsi, anche in assenza di segni specifici, indicazione a continuare il trattamento mercuriale.

Così, sarà la cura da considerare non terminata quando, alla fine del 4°-5° anno la reazione persista positiva, avendo noi trovato tale reperto soltanto in casi clinicamente non guariti. Si potrà per contro attribuire all'esito della reazione un significato favorevole rispetto alla guarigione quando, passati 4-5 anni dall' inizio della malattia, il reperto si addimostri negativo: ciò però non ad un solo, ma a ripetuti ed equidistanti esami, onde escludere sia eventuali errori di tecnica, sia un effetto immediato della cura, ed onde poter presumere ragionevolmente che tale esito della ricerca abbia a mantenersi duraturo.

È quest'ultima, almeno nel momento attuale, la conclusione meglio accertata e più direttamente utile nei riguardi della terapia. Viene in tal modo offerto al medico un indirizzo più sicuro e resta dato anche al malato stesso, il quale, dopo 3-4 anni di cura, non poteva sapere in che condizioni si trovasse, un più certo affidamento; poichè in siffatti casi, un' eventuale reazione positiva sarà da considerare segno grandemente probabile di malattia non ancor del tutto spenta e quindi ancor da combattere.

Ed è a sperare fermamente che in tal modo sarà al pratico possibile salvare gran parte dei pazienti dai pericoli della lue terziaria e della parasifilide.

Conclusioni.

1° La reazione di Wassermann va oggi considerata come una reazione di intensità il cui indice quantitativo è rappresentato dalle varie quantità di antigene usate.

2° La reazione *intensa*, ed in via generale anche quella *media*, hanno uno squisito valore diagnostico per la lue; alla loro persistenza è da annettere un significato prognostico sempre riservato.

3° Le reazioni *deboli*, e tanto maggiormente quelle *ambigue*, assumono valore diagnostico in quanto trovano appoggio nell'anamnesi e nell'esame clinico del soggetto ad esclusione delle altre malattie che possono determinarle. Il significato prognostico loro è subordinato al periodo della lue, all'andamento della malattia ed al numero di cure fatte.

4° La reazione negativa non esclude in modo certo la lue.

5° Esiste uno stretto rapporto fra terapia mercuriale e reazione del W. nel senso che questa è normalmente influenzata dalla prima fino a scomparire del tutto.

6° La reazione può costituire quindi un efficace controllo dell'azione del mercurio.

***

Al mio illustre maestro prof. Domenico Maiocchi che volle a me affidate le ricerche e mi fu largo di consiglio nella compilazione di questo lavoro; al chiarissimo prof. P. L. Bosellini, aiuto della Clinica, che con vivo interesse mi ha assistito; i sensi della più profonda gratitudine.

Bologna, settembre 1910.

BIBLIOGRAFIA.

Bayet e Renaux. *Le séradiagnostic de la syphilis*. Bruxelles, 1909.

P. Bar e R. Daunay. L'Obstétrique. 1909, p. 177 e 260. *Recherches sur le sérodiagnostic de la syphilis chez la femme enceinte et l'enfant nouveau-né.*

Bering. Archiv. f. Dermat. u. syph. 1909. *Prakt. Bedeutung d. Serodiagn. b. Lues.*

Blanck. *Bedeut. d. Wasser-R. für die Behandl. d. Syph.* Berl. Clin. Woch., 1909, n. 36.

Blaschko. D. mediz. W, n. 9, 1909. *Ueber die Klinische Verwertung. der Wass.-reaction.*

C. Bruck e W. Stern. Wien. Klin. Woch., 1910, n. 15. *Quecksilberwirkung und Syphilisreaktion.*

Freudenberg A. *Un avvertimento di precauzione sulla utilizzazione diagnostica della sifiloreazione di Wass.* Relazione fatta alla Società di medicina berlinese, l'8 giugno 1910.

Fuà e Koch. Biochim. e terap. speriment. 1909, n., 3. *La reaz. di Wassermann nella scarlattina.*

Hecht. Archiv. f. Derm. u. Syph. Bd. CIV, 3 Heft, pag. 433. *Klinische und serologische Untersuchungen bei Syphilis.*

Kiralyfi. Wiener Klin. Woch., 1910, n. 5. *Zur frage der Zusammenhang. zwischen Wassermannschen Reaction und antiluetischer Behandlung.*

Jeanselme. Bulletin de la Société Française de dermat. et syphiligr., 1910, n. 7. Nello stesso vedi T. Cohn, Dreuw, Wossidlo.

Lesser. Deut. mediz. W., n. 9, 1909. *Weitere Ergebnisse der Serodiagnostik der Syphilis.*

Liebermann e Maslakowetz. Zeitschr. f. Immunit., 1909, Bd. II, H. 5. *Zur Technik d. W.schen Reaktion.*

Mühsam. Ztschr. f. ärtz. F. in Bollettino delle cliniche, 4, 1910. *La reaz. di W. nella medicina pratica.*

Neisser. Münch. Med. Woch., 20 maggio, 1909, p. 1076. *Die Bedeut. d. W.schen. Serodiagn. f. d. Praxis.*

Paris et Sabaréanu. Gazette des Hôpitaux. 12 luglio 1910. *Valore prognostico dell'assenza di reazione di fissazione nei sifilitici.*

S. Pisani. Biochim. e terap. sperim. 1910, n. 1. *Sul valore clinico della reaz. di Wassermann.*

Reinhart. Münch. med. Woch. 1909, n. 41. *Erfahrungen mit. d. Wassermannschen Syphilisreaktion.*

Werter. Monatsh. f. Prakt. Dermat. 1910, febbraio, p. 147. *Ueber das Wesen und den Wert der W.schen Reaktion.*

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI
Sezione ricambio materiale diretta dal prof. VITTORIO ASCOLI

Contributo sperimentale alla conoscenza del ricambio azotato ed urico nella gotta

per il dott. TOMMASO PONTANO,
medico aiuto negli Ospedali Riuniti di Roma.

Non è mio còmpito quello di rinvangare tutte le teorie ingegnose o strabilianti emesse sulla gotta nel decorso del tempo: da troppi e da molti anni è stato fatto; è necessario però che, sia pure in modo schematico, io ricordi gli studî che determinarono progresso o rivoluzione di idee, che rapidamente e nei tratti principali io disegni il quadro delle conoscenze ultime sulla gotta: solo così il tenore delle mie ricerche troverà la sua giustificazione.

Si ha un quadro del ricambio completo del gottoso? Il Noorden nel 1893 diceva: « Nulla conosciamo del ricambio materiale totale del gottoso ». Molti anni dopo, certo la risposta non può più essere così assoluta, sebbene si trovi deficienza in qualche capitolo, come per esempio in quello dei sali, capitolo che di giorno in giorno va acquistando d'importanza (Luff). Nuovi fatti però si sono aggiunti alle nostre conoscenze, sicchè già possiamo parlare di un ricambio materiale del gottoso con una base di buone esperienze e ci possiamo associare a quanto diceva il Roberts: « Nella gotta vi è certo qualcos'altro oltre alla chimica degli urati ».

Ricambio azotato. — I primi accenni rimontano alle ricerche di autori i quali si contentarono di determinare solo l'azoto eliminato per le urine. Ma delle conclusioni di tali lavori noi non possiamo tener conto, poichè nessun valore si può attribuire a ricerche sul ricambio azotato, le quali non abbiano almeno i tre termini necessari di paragone: azoto ingerito, eliminato per le feci, eliminato per le urine.

Von Noorden e Vogel per i primi ci han dato il ricambio azotato completo di tre pazienti. L'eliminazione di azoto nei gottosi in esperimento rimase per lungo tempo inferiore all'introduzione da uno a sei grammi al giorno. Talora però vi fu eliminazione maggiore (da uno a quattro grammi). In linea generale il Noorden ed il Vogel trovarono ritenzione di azoto con forti oscillazioni, un comportamento cioè simile a quello che si ha nei nefritici, sebbene di nefrite non vi fossero segni speciali. Altri autori in seguito (Magnus Levy, Leber, Vogt, Kauffmann) confermarono la tendenza dei gottosi a ritenere azoto; Vogel però in successive ricerche volle vedere nel ricambio azotato un comportamento speciale: constatò che nella

gotta cronica la ritenzione è periodica; essa si alterna cioè con periodi di forte eliminazione. Magnus Levy durante l'accesso acuto trovò valori molto alti di azoto eliminato rispetto all'introdotto con la nutrizione, e li riferì a distruzione toxogena dell'albumina. Non specificò però l'agente tossico. Il Soetbeer emise il sospetto che fosse l'acido urico (iniettando acido urico otteneva aumento di distruzione di albumina con caratteri tossici). Ma non si può dimenticare che durante l'accesso fattori nuovi intervengono, tra i quali la febbre. Lo stesso Magnus Levy trovò nel periodo che seguiva l'accesso una ritenzione accentuata di azoto e la interpretò come un fenomeno di convalescenza. Con tale ipotesi però il Magnus Levy non riusciva a dare una spiegazione che si confacesse a tutti i suoi risultati: le oscillazioni gravi si presentarono anche al difuori dell'accesso nella gotta atipica, senza sintoma alcuno esteriore. Persisterebbero dunque anche normalmente al difuori dell'accesso sostanze tossiche capaci di dare distruzione d'albumina ora più, ora meno manifesta come in alcune intossicazioni croniche? Fu tenuto conto anche del ricambio dell'acido fosforico il quale, parallelamente all'azoto, è eliminato in rapporto ai parossismi ed ai periodi interaccessionali: potrebbe il metodo essere di guida nel riconoscere la distruzione toxogena dell'albumina organica; però gli studî sull'argomento non hanno ancora dato una netta conclusione.

Non si può più parlare di rallentato ricambio azotato, poichè, come vedremo, vengono meno gli argomenti su cui la teoria si fondava; bisogna invece parlare solo di alterato ricambio azotato. Se si debba o no pensare ad alterazione nefritica (questione discussa da Smoll e Vogel), vedremo nell'apprezzamento dei miei risultati.

È stato calcolato dell'azoto eliminato il contenuto in *urea:* si sono trovate, con un accordo soddisfacente, cifre tra l'87 e 92 % con lievi oscillazioni nei vari stadî. Talora si sono avuti limiti minimi (32 %), ma senza contemporaneo aumento delle altre sostanze azotate.

Le *basi allossuriche,* alle quali un quarto d'ora di celebrità conferirono le opere del Kolisch, e che si credeva fossero eliminate in grande quantità nella gotta, si sono invece trovate, con mezzi di ricerca più esatti, in quantità normale.

Anche per gli *acidi monoamminici,* per i quali Ignatowskj aveva espresso l'opinione che fossero diminuiti nella gotta, il Lipstein ha ripresa la questione ed ha trovato invece cifre maggiori dell'Ignatowskj, ma contemporaneamente pressochè uguali al normale (grammi 1.06-1.58 al giorno).

L'ammoniaca, che sappiamo quale valore abbia come indice delle alterazioni di reazione del sangue e dei liquidi organici del corpo, fu anche trovata nelle urine in quantità normale.

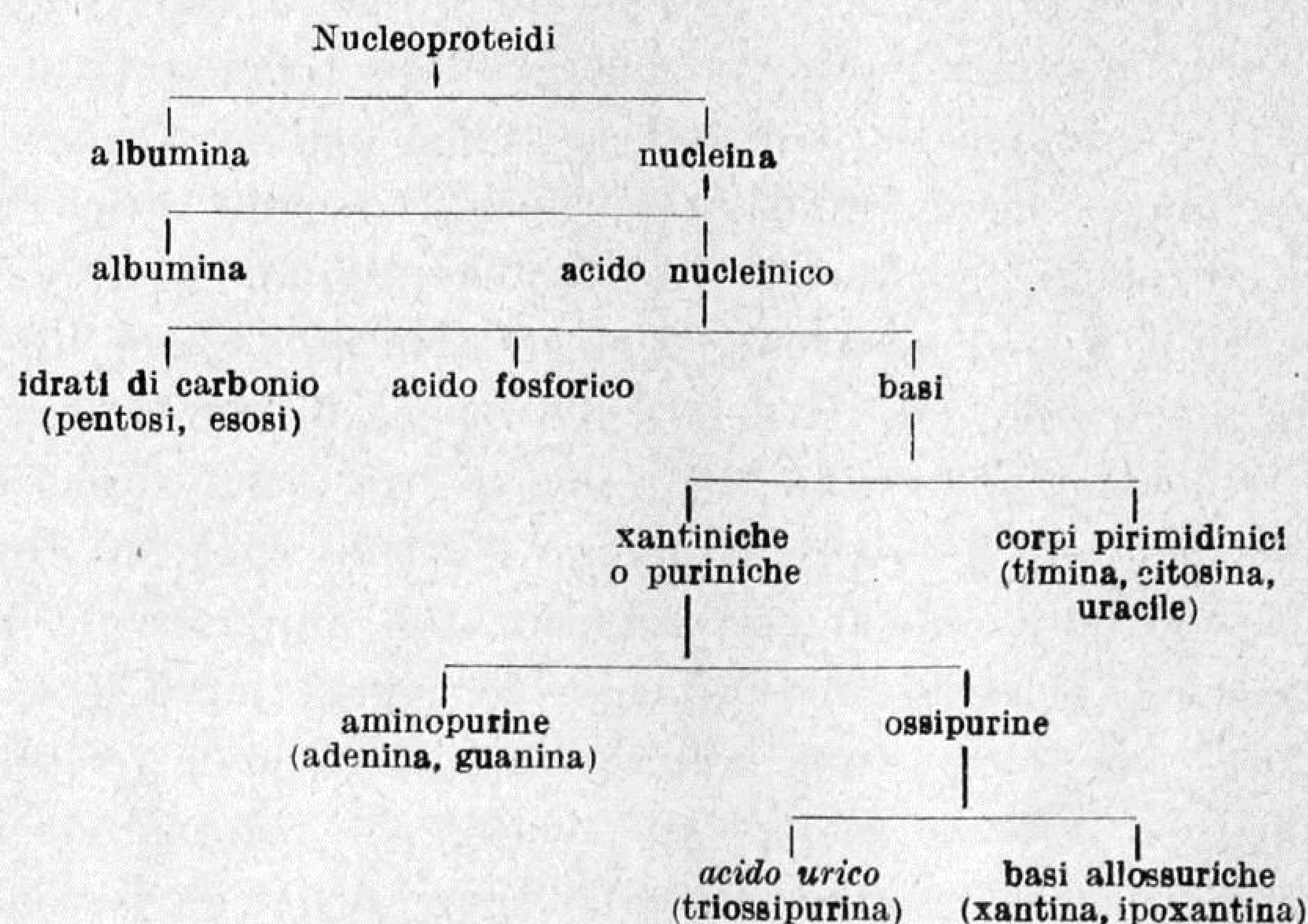
Assorbimento. — Si parlò di eliminazione piuttosto alta di azoto per le feci, e da alcuni (Vogel, Smoll, Vogt) fu interpretato il fatto come scarso assorbimento da parte dell'intestino. Il Noorden invece in quei casi di eliminazione esagerata di azoto per le feci, avendo trovato normale l'assorbimento del grasso, conclude per una perdita abnorme da parte dell'intestino di sostanze azotate. D'altra parte in parecchi gottosi l'azoto nelle feci è normale.

Il ricambio dei gas respiratorî non sembra alterato.

Ricambio urico. — Dato uno sguardo rapido al materiale di ricerca sul ricambio del gottoso, passo con una certa larghezza a trattare del ricambio urico, questione su cui fiumi d'inchiostro si versarono da Garrod in poi, questione sempre dibattuta, che ancora conserva un suggestivo predominio nelle ricerche sulla gotta. Amo naturalmente sorvolare sul periodo che precede la scoperta dell'acido urico: in esso i concetti sulla gotta seguono i principî generali allora dominanti in patologia della *materia peccans*, che, lentamente evolvendosi, vanno pigliando consistenza e dànno origine ad ipotesi più o meno immaginarie per l'assoluta deficienza nelle analisi chimiche, come, ad esempio, a quella del Berthollet, il quale metteva la formazione dei tofi in rapporto con la deposizione, per eccessiva produzione, di fosfati. Riesce utile qui segnare nel tempo una data: il 1793, epoca in cui Murray-Forbes, subito controllato dal Wollaston, intravvide il rapporto tra acido urico e gotta. Mercè l'opera insigne del Garrod che svolse e allargò la conoscenza, cominciò il dominio della teoria urica che dura fino ai nostri giorni. Coi progressi dei metodi chimici sperimentali di ricerche, mutano naturalmente le conclusioni e le varie ipotesi tra acido urico e gotta; nè si possono apprezzare giustamente i resultati di tali ricerche (prima fatte col vecchio metodo di Heintz, poi col metodo esatto del Salkowski), se non si accenna rapidamente all'origine dell'acido urico e nel passato e nel tempo presente. Due le teorie degne di ricordo: una, che conserva solo un valore storico, faceva derivare l'acido urico da incompleta ossidazione dei prodotti di scissione delle sostanze albuminoidee e lo considerava come un prestadio ureico; l'altra teoria, dominante ai giorni nostri, fa derivare l'acido urico dalla scomposizione dei nucleo-proteidi. I rapporti strettissimi con l'urea, ammessi dalla prima ipotesi, sono stati invece dimostrati molto più ristretti e non nettamente precisati; da alcuni sono addirittura negati (Loewi, Haig, Soetbeer); l'acido urico invece, secondo le moderne vedute, rappresenta un prodotto di escrezione specifico, un prodotto del metabolismo di un determinato gruppo di sostanze azotate: le sostanze nucleiniche dei corpi cellulari. Le prime decisive esperienze al proposito furono quelle dell'Orbaczewski, il quale trovò che nella digestione di organi contenenti sangue si formavano basi xantiniche senza la presenza di aria; si formava invece acido urico con la presenza di aria. Entrambe le sostanze derivavano dunque da un prestadio comune: le sostanze nucleiniche degli organi. Le varie alimentazioni con tali sostanze confermarono l'ipotesi dell'Orbaczewski: il Weintraud, e dopo di lui Humber, Burian und Schur, Lüthye, sperimentando con varie sostanze (timo il primo; fegato, reni, pancreas i secondi) trovarono fortemente influenzata l'eliminazione dell'acido urico. Che le altre sostanze azotate non modifichino la formazione e successiva eliminazione dell'acido urico, basterà ricordare come l'alimentazione con albumina priva di nucleoproteidi lasci normale il valore urico, pur determinando aumento nel contenuto azotato dell'urina stessa (Smoll, Burian e Schur, Hirshfeld, Sivens). Mercè tali esperienze venne accertata l'origine dell'acido urico, e si spiegò come la sua eliminazione con vitto carneo fosse più alta che con vitto vegetariano, perchè la carne, al pari, sebbene in grado minore, degli organi glandulari, contiene corpi nucleinici. L'acido urico è dunque un prodotto specifico di ossidazione (il fermento sarebbe una oxidasi xantinica) di determinate sostanze azotate: queste

sostanze sono gli elementi dei nuclei cellulari, sicchè nella nostra mente anche l'acido rappresenta parte integrante del metabolismo dei nuclei cellulari.

Nota. — Modo di formazione dell'acido urico:



L'acido urico si forma principalmente per ossidazione delle sostanze puriniche, però esso può derivare anche dalla disaminizzazione delle aminopurine o successiva ossidazione. Ricordando anche la probabile origine sintetica, avremo:

L'*acido urico* si può formare:

1° per ossidazione purinica (oxidasi) (Orbaczewski);

2° per disaminizzazione e successiva ossidazione (adenase-guanase) (Schittenhelm-Wiener);

3° per sintesi (?) (Wiener).

Gli alimenti non sono i soli capaci di produrre acido urico: esperienze istituite sul ricambio in individui con alimentazione priva assolutamente di sostanze puriniche hanno accertato eliminazione di acido urico. Accanto ad un acido urico *esogeno*, di provenienza alimentare, si ammette un acido urico *endogeno* di provenienza organica. Tale acido urico si elimina anche nel digiuno, e nei lattanti proviene dalla metamorfosi dei corpi cellulari per la cui disintegrazione ogni giorno perde l'organismo; scarsa e trascurabile quantità si potrebbe secondo alcuni (Viener) formare per sintesi a differenza di quanto vediamo avvenire negli uccelli, nei quali questo modo di formazione prevale. E siccome gli alimenti vegetali dagli autori (sebbene Magnus Levy affermi che piccole quantità in essi si contengono) sono detti privi di sostanze puriniche, si presentò il quesito interessante di poter scoprire il comportamento delle due varietà di acido urico nell'uomo normale.

Burian e Schur credono che la quantità di acido urico endogeno nell'uomo normale dipenda dall'*individualità*, l'esogeno ne sia indipendente e in stretto rapporto invece con l'alimentazione. Il Loevi estende tale indipendenza dall'individualità anche all'endogeno; diversi uomini sani, egli dice, con eguale nutrizione eliminano sempre la stessa quantità di acido urico, se sono in equilibrio di azoto. Ma altri

autori, come Schreiber e Waldvogel, dimostrano come sia l'esogeno che l'endogeno subiscano nell'uomo normale forti oscillazioni individuali.

Comportamento dell'acido urico nella gotta. — Conosciute schematicamente le idee che si hanno al presente sulla formazione dell'acido urico e sul suo comportamento nell'uomo normale, passiamo in rassegna rapida le più importanti ricerche sui rapporti trovati tra acido urico e gotta, e sulle conclusioni al lume delle antiche e delle moderne vedute. Le ricerche hanno un valore molto diverso a seconda che si tratti di risultati ottenuti col vecchio metodo di Heintz e col nuovo ed esatto metodo del Salkowski. Fra le prime noi al più possiamo valerci di quelle che trovano un'eliminazione di acido urico di molto superiore al normale, non di quelle che trovano valori inferiori, poichè è risaputo come il primo metodo dia risultati grossolani, non rilevando spesso anche grande quantità di acido urico. Le seconde (metodo Salkowski) alla loro volta dànno risultati a cui si può attribuire valore diverso, se fu considerato il valore urico nell'eliminazione per le urine in genere, o se fu considerato in rapporto all'ingestione dell'alimentazione e di alimentazioni determinate.

A Garrod spetta il posto d'onore nella letteratura dell'acido urico e per la priorità delle ricerche e per l'acume delle vedute. Nelle sue analisi sulle urine dei gottosi trovò in confronto coll'uomo sano eliminazione minore di acido urico fino alla « scomparsa nei cachettici », risultati questi che costituirono, insieme col celebre esperimento del filo nel sangue, la base della teoria della ritenzione dell'acido urico nella gotta. Inoltre egli trovò la ritenzione durante l'accesso acuto con sovra-eliminazione dopo di esso. E diminuzione di acido urico eliminato nella gotta hanno trovato, per citare i nomi maggiori, Lahmann, Lecorché, Haig, Pfeiffer, Bouchard. Tali analisi io cito solo di sfuggita: esse hanno il vizio comune di origine, sono fatte col metodo di Heintz e non tengono nessun calcolo dell'alimentazione; non possono quindi essere accettate senza riserva.

Giungendo alle osservazioni fatte col metodo Salkowski, vediamo subito come le cifre dell'acido urico eliminato si rialzino, quei rapporti che sembravano un fatto ormai acquisito vengano a poco a poco ad essere demoliti dalla esperienza di laboratorio.

Ebstein trova cifre normali fuori dell'accesso, che aumentano durante l'accesso. Il Pfeiffer, che abbiamo visto figurare tra coloro i quali avevano confermato l'ipotesi del Garrod, ritorna sulle sue esperienze e trova eliminazione diminuita in una prima serie di ricerche, aumentata in una seconda serie, rispetto ad individui di pari età.

Vogel riporta eliminazione disordinata nel gottoso, Levison una media quasi normale. Lo stesso Pfeiffer in seguito scrive di aver trovato aumento durante l'accesso acuto, confrontando i valori ottenuti con quelli dello stesso individuo fuori dell'accesso. His trovò ritenzione prima dell'accesso, quindi eliminazione maggiore, poi ritorno ai limiti normali. Magnus Levy senza poter determinare il tempo in cui cominciava l'ipereliminazione, trovò durante l'accesso quantità maggiori di acido urico. Zagari e Pace trovano in tre casi di gotta cronica valori quasi normali con lievi oscillazioni. Badt trova nell'esame di parecchi casi dei valori, che stanno

al disopra del normale: gm. 1.16 di acido urico. Zagari e Pace stessi nel bilancio organico di un gottoso, trovano eliminazione con oscillazioni variabili e giungono perfino a negare ogni aumento di acido urico durante l'accesso. Tutti i risultati di tali ricerche erano troppo disparati perchè un concetto unico potesse prevalere nel rapporto tra acido urico e gotta. Necessariamente, fra tali incertezze, dovevano continuare le ricerche, e furono ancora numerose sotto l'influenza delle nuove vedute.

Dando uno sguardo alla letteratura degli ultimi tempi, troviamo una serie di studi che cronologicamente e per comodità di esposizione potremo dividere:

1° Determinazione delle quantità eliminate di acido urico con alimentazione non controllata.

2° Con alimentazione controllata.

Quindici anni fa Noorden scriveva, che un comportamento tipico nell'eliminazione dell'acido urico nella gotta cronica, acuta, atipica non esisteva; vi erano oscillazioni gravi ed irregolari. Ed infatti le esperienze in quel tempo praticate portavano ai seguenti risultati: valori urici oscillanti tra mezzo ed un grammo come nell'uomo sano; così egli riassumeva tutti i risultati dei lavori del tempo (Pfeiffer, Ebstein, Vogel, Magnus Levy, His, Badt). Il lato debole delle ricerche e delle conclusioni, stava però nel fatto che l'eliminazione dell'acido urico, la quale subisce certamente delle variazioni sotto l'influenza dell'alimentazione purinica o non, era stata determinata senza tener calcolo alcuno dell'ingestione alimentare, variabile naturalmente con una serie di condizioni (sociali, individuali, stato della malattia, ecc.).

Relativamente pochi sono gli studi sulla determinazione dell'acido urico con alimentazioni apuriniche, e purtroppo per necessità di tempo e di condizioni individuali, le esperienze sono state condotte per breve tratto.

Acido urico nella gotta fuori dell'accesso con alimentazione apurinica. — Dalle statistiche riportate dal Noorden, risulta che solo nove autori si sono occupati dell'argomento (Laquer, Strauss, Grossmann, Soetbeer, Brugsch, Noorden und Schliep, Kauffmann und Mohr). Basandosi sulle cifre medie date dagli sperimentator, si rileva come l'eliminazione dell'acido urico, sotto l'influenza di alimentazioni apuriniche in genere, raggiunga al difuori dell'accesso cifre inferiori al normale. Accanto a tale fatto importantissimo, sta l'altro messo in rilievo dal Kauffmann und Mohr delle oscillazioni piuttosto elevate subìte dall'acido urico endogeno, a differenza di quanto avviene nell'individuo normale, in cui l'acido urico endogeno rappresenta una cifra quasi costante. Il fatto messo in rilievo da tali autori ha però bisogno di ulteriore controllo. Non possiamo tener conto dei risultati di alcuni autori (Brugsch) in cui le oscillazioni dipendevano probabilmente da nuovi elementi sopravvenuti: febbre, insorgenza dell'attacco acuto, ecc.

Acido urico nella gotta fuori dell'accesso con alimentazioni contenenti sostanze puriniche. — Le determinazioni ultime contraddicono in modo formale alle conclusioni delle ricerche del Garrod, il quale diceva che nella gotta esiste sempre forte ritenzione, talvolta fino alla completa scomparsa dell'acido urico dalle urine. Risulta invece che sotto l'influenza di alimentazioni puriniche si hanno nel gottoso cifre

molto vicine al normale, le quali subiscono oscillazioni più o meno gravi, che sono state interpretate come una fisiologica difesa dell'organismo (Noorden). Le ricerche su tale argomento dal Soetbeer furono rese organiche; egli avrebbe dimostrato, che sebbene con alimentazioni puriniche l'acido urico eliminato aumentasse, tuttavia l'aumento non corrispondeva all'ingestione degli elementi purinici, ma si manteneva inferiore. Ricerche successive di Kauffmann, Mohr, Weintraub, Magnus Levy, Schliept mettono in rilievo, specie i lavori di quest'ultimo, che la reazione del gottoso non è sempre uguale, vi possono essere periodi di ottima eliminazione accanto a periodi di pessima eliminazione di acido urico; talora è stato veduto che mentre il corpo del gottoso reagisce bene all'ingestione di piccole quantità di sostanze puriniche, mal reagisce davanti a grandi quantità.

Comportamento dell'acido urico durante l'accesso. — Il Garrod aveva affermato che le quantità di acido urico durante l'accesso subissero una forte diminuzione, quando i lavori dello Pfeiffer sorsero a contraddire formalmente tale risultato. Lo Pfeiffer trovò invece un aumento sensibile in corrispondenza dell'accesso, con lieve diminuzione prima di esso. Tali scariche parossistiche furono contraddette da alcuni autori, ma confermate dalle ultime autorevoli esperienze del Vogel, Ebstein, Magnus Levy, Minkowski, Viener, sicchè si deve credere che i casi opposti alla legge di Pfeiffer costituiscano un'eccezione. Vero è che alcune esperienze non avevano un controllo alimentare (His, Magnus Levy), ma tale accordo è certo confortante per nuove accurate esperienze. L'acido urico dunque subisce un aumento dal 2° o 3° giorno dell'accesso di 2 o 3 dgm., aumento che si manterrebbe per tutto il periodo dell'accesso stesso. Tale comportamento dal Brugsch è stato trovato anche in rapporto con la dieta apurinica. Nel 2° stadio, che segue l'accesso, l'acido urico andrebbe incontro ad un periodo depressivo; tra accesso ed accesso sarebbe eliminato come nella gotta cronica.

Disparata è l'interpretazione del fenomeno: si tratta di una stasi urica, per aumentata alcalescenza del sangue (Pfeiffer), si tratta di un'eliminazione febbrile, come vuole il Noorden, o non sono i valori troppo alti e non proporzionali per potersi spiegare con una semplice elevazione febbrile?

Conclusione. — Necessità di spazio mi costringono a passare sotto silenzio tutte le teorie che non sono fondate sui rapporti tra acido urico e gotta. Le ultime ricerche troppo ricordano la vecchia ipotesi del Garrod perchè io non debba almeno ricordarla. Il Garrod pensava che nella gotta avvenisse ritenzione continua di acido urico il quale accumulandosi in eccesso nel sangue giungerebbe al punto da precipitarsi nei diversi organi e tessuti sia per eccesso di produzione sia per eventuale diminuzione dell'alcalescenza del sangue, sia per diminuita eliminazione da parte dei reni. L'attacco acuto corrisponderebbe alla reazione infiammatoria con cui i tessuti reagiscono sotto l'influenza di stasi acute.

La critica si è domandata a più riprese se si tratti di ritenzione o di uricolisi, se la ritenzione sia nefritica o specificamente renale, ma le domande sono rimaste incorrisposte: sorsero è vero, parto più dell'immaginazione che di severa esperienza, teorie come quella del Bouchard sul rallentato ricambio, ma gli studî successivi fecero sempre opera di spietata demolizione.

Nella gotta le ultime esperienze tendono a dimostrare un'alterazione del ricambio di natura endogena, e complessa: oltre al non ancora spiegato ma pure esistente alterato ricambio albuminoideo, lo specifico comportamento dell'acido urico dipende esso da speciali combinazioni dell'acido urico nel sangue per cui difficile ne è l'eliminazione (Bloc) o entrano in gioco azioni speciali fermentative le cui alterazioni avrebbero come indice le manifestazioni gottose?

Il materiale positivo è troppo scarso ancora per enunciare una teoria meno che completa: con il lavoro mentale, che lo studio della gotta ha assorbito, sta in stridente contrasto la conoscenza dei processi del ricambio materiale che hanno luogo in essa, sicchè col Noorden si può dire che il dubbio espresso da 12 anni se l'acido urico sia realmente la *materia peccans* nella gotta o se il suo accumulo nel sangue e il deposito nei tessuti siano fenomeni secondarii, deve essere ripetuto oggigiorno. Finchè quindi non si saranno ben definiti i rapporti tra acido urico e gotta, sarà lecito con una certa parvenza di verità scientifica costruire e sostenere una ipotesi? O si giungerà alla conclusione che il tofo nella gotta è un fatto accidentale e quindi, annullato il supposto rapporto patogenetico dell'acido urico, lo spirito delle ricerche si volgerà per altre vie, oppure sarà necessario ancora studiare molto e bene tali rapporti, considerando non più unilateralmente, con vedute ristrette, ma al lume degli insegnamenti che ogni giorno la clinica ci fornisce, l'eliminazione urica in rapporto coll'ingestione degli alimenti, e coi varii periodi della sindrome morbosa, senza trascurare la sua presenza nel sangue e nei tessuti.

Il contributo sarà tanto più prezioso quanto più omogenei e numerosi saranno i risultati degli studiosi. Certo le ricerche offrono difficoltà molto serie e spesso imprevedute a chi si inizii in tali studi: trovare un paziente adatto che si assoggetti ad uno studio scrupoloso e quindi a determinate alimentazioni e ad una vita legata a necessità imprescindibili, la raccolta esatta delle urine e delle feci, il dispendio enorme di tempo da parte di chi esperimenta per le molteplici analisi pur necessarie per l'esattezza delle ricerche, costituiscono un complesso di ragioni che limitano spesso il compito del ricercatore.

Davanti a tali incertezze ho pensato che ben è prezzo dell'opera portare un contributo anche modesto in tale dibattito, servendosi della lunga altrui esperienza che indica le vie da seguire per ora nella ricerca.

Ordinamento e scopo delle esperienze. — Non lievi difficoltà ha presentato la scelta di soggetti adatti, per la rarità di tali pazienti nei comuni ospedali. Ho voluto che in essi si trattasse di gotta articolare cronica, su di cui verun dubbio potesse sorgere. Ai tempi nostri, forse troppo impressionati da suggestive ipotesi, si vuol trovar in ogni disturbo inesplicabile una manifestazione urica: abusando delle parole uricemia e gotta, quante diagnosi errate sono state con leggerezza emesse? Per evitare tale sospetto mi sono valso di tutti i mezzi che la clinica fornisce: ho cercato tipi in cui si fossero già stabiliti tofi di grandi dimensioni, oltre all'autorevole assenso di un clinico provetto, ho praticato l'esame microscopico del contenuto dei tofi, le radiografie delle articolazioni, così ho eliminato ogni sospetto di artrite alla quale non improbabilmente molti disparati risultati sono da attribuirsi.

Altra condizione ho stimato indispensabile per la riuscita delle esperienze: l'integrità clinica del rene. Non rene arterio-sclerotico, nefritico, ma sano almeno clinicamente: ho esaminato accuratamente e ripetutamente le urine prima e durante le esperienze e per l'albumina e per il sedimento; il rene clinicamente era sano. A me pare che ben scarso è il valore di quelle ricerche sull'eliminazione dell'acido urico per un rene clinicamente non sano: se l'organo massimo di secrezione è alterato, nell'eliminazione dell'acido urico, altri fattori intervengono oltre al disturbo gottoso. Vero è che un individuo, pur essendo il rene malato, se è, rimane un gottoso, ma ciò nulla significa, poichè nessuno nelle sue ricerche può anticipatamente proporsi di ritrovare rapporti patogenetici, al più di constatare rapporti conservati o specificamente alterati.

Così ho voluto che gli altri organi (cuore, polmone) fossero sani, che i pazienti fossero esenti da malattie febbrili di origine diversa dall'affezione gottosa. Valori e conclusioni disparate si possono ottenere da alimentazioni scarse o da disappetenza dei gottosi infermi con febbre, dolori, ecc., o da scarsa alimentazione ordinata come criterio curativo; spesso infatti le esperienze sono state praticate in ospedali dove il gottoso ricorreva per malattia intercorrente. Oltre di che noi sappiamo come durante accessi febbrili di varia natura, sia profondamente alterato il ricambio azotato ed urico, come pure durante malattie le quali alterano con stasi croniche organi preziosi per l'economia animale come fegato, rene, ecc.

In tali individui dunque gottosi conclamati, che continuamente erano terreno alla formazione di tofi, con reni clinicamente sani, indenni da ogni altra malattia, mi sono proposto di ricercare come si comportasse l'eliminazione per le urine dell'acido urico endogeno ed esogeno, dell'azoto totale; il rapporto tra di essi, sotto l'influenza di determinate alimentazioni: purinica cioè ed apurinica.

Avrei potuto ricercare contemporaneamente altri elementi pur essi importanti (urea, ammoniaca, basi allossuriche, ecc.), ma ho dovuto circoscrivere il mio lavoro per la limitazione che dal tempo subisce l'attività di un solo individuo.

Ricerche. — Ho alimentato perciò i due gottosi in due periodi di tempo con due alimentazioni diverse una contenente, l'altra priva di sostanze puriniche; degli alimenti ho determinato il contenuto in azoto col metodo del Kjeldall.

In rapporto con tali alimentazioni ho determinato, col metodo Salkowski, l'acido urico eliminato. Avrei potuto usare per brevità uno dei comuni metodi colorimetrici ma li ho riscontrati troppo inesatti ed ho preferito il metodo classico del Salkowski modificato dal Leube, che qui in esteso riporto.

(Si prendono 250 cmc. di urina, vi si aggiungono 50 cmc. di una soluzione ammonico-magnesiaca. Si filtra rapidamente e del filtrato si prendono 240 cmc. corrispondenti a cmc. 200 di urina. Si aggiungono 10 cmc. di nitrato d'argento al 3 % indi ammoniaca a gocce per sciogliere completamente il cloruro d'argento formatosi. Si filtra e si raccoglie l'urato d'argento che si lava abbondantemente per più di un'ora fino alla scomparsa delle tracce di cloro. Il precipitato di urato d'argento, ben lavato, viene messo in un grande bicchiere in cui si aggiungono 300 cmc. di acqua distillata e vi si fa gorgogliare per 10 minuti idrogeno solforato. Quindi si scalda fino quasi all'ebollizione e si acidifica con acido cloridrico. Si filtra

di nuovo e il filtrato viene raccolto in una grande capsula di porcellana che si pone a svaporare fino a ridurlo a 20 cmc. Si raccoglie il tutto in una capsulina di vetro, si svapora nuovamente a bagnomaria fino a ridurlo a pochi cmc. (4-5), e dopo nuova aggiunta di acido cloridrico si pone la capsulina in luogo fresco. Passate 24 ore si procede alla filtrazione. Così si hanno dei cristalli di acido urico che lavati con 20 cmc. di acqua, alcool assoluto, etere, dopo essiccazione vengono pesati. Al peso ottenuto si aggiungono mgm. 0.96 rimasti disciolti nell'acqua di lavaggio).

Ho determinato infine l'azoto totale delle urine e quello delle feci per stabilire il ricambio azotato, ed il rapporto esistente tra acido urico ed azoto eliminato.

I resultati ottenuti ho paragonato non con quelli da altri riportati, ma coi miei stessi, praticando le medesime esperienze su di un uomo sano. Ogni periodo di esperimento è stato della durata di 4 giorni, con 3 giorni di preparazione ad alimentazione costante. Le urine e le feci sono state esaminate ogni 24 ore e precisamente alle 8 del mattino prima che l'infermo prendesse il latte.

L'alimentazione ha consistito in 2 pasti giornalieri, uno verso le 10 l'altro verso le ore 17, oltre il latte consumato durante il giorno. Sugli ammalati degenti al Policlinico (VI Pad. diretto dal prof. Ascoli), è stata osservata la più vigile sorveglianza grazie al personale ospitaliero che ha coadiuvato in modo efficace al buon andamento delle esperienze.

D'altra parte, sebbene il fatto si traducesse in lavoro maggiore per me, pure ho voluto alimentare gl'infermi con alimentazioni che più si avvicinassero alle comuni (pasta, latte, uova, carne, patate) per mettere gli individui il più che fosse possibile prossimi alle loro condizioni normali. Per le sostanze puriniche io non mi sono preoccupato di dare grandi quantità per es. di tessuto glandulare per vedermi aumentato l'acido urico fino ai limiti massimi: avendo bisogno di determinarne il comportamento sotto forma di endogeno e di esogeno ho preferito un alimento che contenendo sostanze puriniche, tuttavia fosse di uso comunissimo: la carne.

Più che ottenere un equilibrio di azoto artificioso io ho cercato senza allontanarmi dal vitto comune dell'ospedale, al quale vitto gli ammalati ormai avevano preso consuetudine, di non discostarmi dai bisogni degli infermi stessi, lasciando nei limiti delle esigenze sperimentali, libertà di scelta e di quantità.

Mi si potrebbe obbiettare che individui di classi povere, come i pazienti, vengano così a trovarsi in condizioni diverse dalle ordinarie in cui spesso manca una alimentazione sufficiente. Ma i miei tre soggetti erano già da qualche tempo nell'ospedale, e quindi non potevano che molto scarsamente risentire gli effetti della mutazione di vita. Soltanto siccome necessaria era la scrupolosa raccolta delle feci e delle urine i tre pazienti passavano gran parte del giorno nella corsia, spesso al letto, sicchè le condizioni di consumo erano variate in confronto alla vita ordinaria. Ma bisogna pensare che i due gottosi erano vecchi quindi incapaci già da tempo al lavoro e costretti da parecchio tempo ad una vita di prevalenza sedentaria.

In tal modo a me è parso di avere ovviato a gravi cause di errore e di avere dall'altra parte realizzato le più opportune condizioni di esperimento.

Alimenti. — L'analisi degli alimenti rispetto al valore azotato, che qui riporto, è la media di varie determinazioni durante ciascuna esperienza:

Alimenti	Acqua %	Sostanza secca %	N %	Albumina %
Pasta cotta	63.495	36.505	1.002	6.265
Carne di manzo fresca	56.956	43.044	4.384	27.403
Pane	28.790	71.210	1.40	8.75
Patate cotte	77.660	22.340	0.45	2.812
Formaggio	11.100	88.900	6.93	43.312
Latte	..	..	0.63	3.937
Uova.	73.700	26.300	2.016	12.60

Voglio rilevare come in ciascuna determinazione ho ottenuto valori di poco differenti poichè ho prelevato tipi, per quelli per cui era possibile, dalla massa delle provviste ospitaliere (pasta, formaggio, patate) e ho cercato, negli altri, condizioni di eguaglianza scegliendo per es. sempre carne di filetto magra, pane della medesima cottura, ecc. Dalla tabella riportata risultano valori pressochè uguali a quelli da molti autori ottenuti: le varianti sono specialmente nel pane, nella pasta, nel formaggio e dipendono dalle condizioni locali di produzione e di manipolazione.

Uomo normale. — *Storia clinica.* — P... B..., di anni 29, di Salcito, vetturino; nulla dal ramo gentilizio nè collaterale. Non ricorda nessuna malattia degna di nota, se si eccettua un leggero attacco d'influenza sofferto 5 o 6 anni fa, per cui fu ricoverato all'ospedale di S. Spirito per 4 giorni. Modico bevitore e fumatore, nega infezioni veneree di qualsiasi natura.

Il 10 marzo del corrente anno nello scendere dal legno che egli guidava, cadde ed urtò malamente col ginocchio sinistro su di un sasso. L'articolazione dolente sul principio si gonfiò a poco a poco: ricoverato al Policlinico al III padiglione quei sanitari hanno diagnosticato versamento ematico dell'articolazione del ginocchio di sinistra.

Organi interni sani — urine normali e all'esame chimico e all'esame microscopico.

Riassumo in quadri che qui accludo i risultati delle esperienze condotte con i criteri già dianzi largamente espostii.

Per maggiore completezza riporto le medie dei vari giorni:

	1ª serie (purinica)	2ª serie (apurinica)
Azoto alimentare	26.870	16.4588
Azoto feci.	2.017	2.2860
Azoto assimilato	24.852	14.1728
Azoto urine	17.931	14.3395
Azoto ritenuto	6.921	0.1667
Acido urico	0.5922	0.4550

Dal ricambio urico ed azotato per 8 giorni (4 con alimentazione purinica, 4 con alimentazione priva di purine si vede risultare:

Uomo normale. — 1ª serie purinica (3 giorni di alimentazione preparatoria: 19-20-21 marzo).

Alimentazione		Azoto alimentare	Urine	Azoto feci	Bilancio
22 marzo:					
Pasta. . . . . . gm.	500	5.0125	Quantità 900.	6.6206	+ 12.727
Carne . . . . . »	300	13.1535	Densità 1027.		
Burro . . . . . »	80	. .	Colore giallo-torbido.		
Formaggio . . . »	50	3.4650	Deposito discreto		
Latte. . . . . . »	600	3.7800	Reazione acida.		
Pane . . . . . . »	345	4.830	Albumina, zucchero, assenti.		
Zucchero . . . . »	20	. .	Azoto 16.884.		
Vino . . . . . . »	300	. .	Acido urico 0.6720.		
		30.2410			
23 marzo:					
Pasta. . . . . . gm.	400	4.0100	930.	2.3800	+ 8.9105
Carne. . . . . . »	300	13.1535	1025.		
Burro . . . . . »	70	. .	Azoto 14.973.		
Formaggio . . . »	40	2.7720	Acido urico 0.5210.		
Latte. . . . . . »	300	1.8900			
Zucchero . . . . »	29	. .			
Pane. . . . . . »	317	4.4380			
Vino . . . . . . »	300	. .			
		26.2635			
24 marzo:					
Pasta. . . . . . gm.	350	3.5087	1060.	1.540	+ 4.9642
Carne . . . . . »	300	13.1535	1025.		
Burro . . . . . »	70	. .	Azoto 18.698.		
Formaggio . . . »	40	2.772	Acido urico 0.526.		
Latte. . . . . . »	300	1.89			
Zucchero . . . . »	15	. .			
Pane . . . . . . »	227	3.8780			
Vino . . . . . . »	300	. .			
		25.2022			
25 marzo:					
Pasta. . . . . . gm.	400	4.010	1220.	2.52	+ 2.0835
Carne. . . . . . »	300	13.1535	1024.		
Burro . . . . . »	70	. .	Azoto 21.17.		
Formaggio . . . »	20	1.3860	Acido urico 0.6500.		
Latte. . . . . . »	600	3.78			
Zucchero . . . . »	15	. .			
Pane . . . . . . »	246	3.4440			
Vino . . . . . . »	300	. .			
		25.7735			

Uomo normale. — 2ª serie apurinica.

Alimentazione	Azoto alimentare	Urine	Azoto feci	Bilancio
27 marzo:				
Pasta . . . . . gm. 150	1.5012	Quantità 1030.	2.525	— 2.4713
Patate . . . . . » 148	0.6660	Densità 1023.		
Formaggio . . . » 20	1.3860	Reazione acida.		
Burro . . . . . » 80	. .	Colore giallo-torbido.		
Uova . . . . . » 191	3.8505	Deposito scarso.		
Latte . . . . . » 400	2.5200	Albumina, zucchero, assenti.		
Zucchero . . . . » 10	. .			
Pane . . . . . . » 325	4.5500	Azoto 14.42.		
Vino . . . . . . » 300	. .	Acido urico 0.4650.		
	14.4737			
28 marzo:				
Pasta . . . . . gm. 120	1.2030	1250.	2.009	+ 0.3126
Patate . . . . . » 220	0.9900	1021.		
Formaggio . . . » 15	1.0395	Azoto 14.70.		
Burro . . . . . » 90	. .	Acido urico 0.4960.		
Uova . . . . . » 207	4.1731			
Latte . . . . . » 700	4.4100			
Zucchero . . . . » 10	. .			
Pane . . . . . . » 374	5.2360			
Vino . . . . . . » 300	. .			
	17.0516			
29 marzo:				
Pasta . . . . . gm. 150	1.5012	1170.	2.324	— 0.3276
Patate . . . . . » 200	0.9000	1021.		
Formaggio . . . » 20	1.3860	Azoto 14.74.		
Burro . . . . . » 100	. .	Acido urico 0.4170.		
Uova . . . . . » 183	3.6892			
Latte . . . . . » 700	4.4100			
Zucchero . . . . » 10	. .			
Pane . . . . . . » 345	4.8300			
Vino . . . . . . » 300	. .			
	16.7 64			
30 marzo:				
Pasta . . . . . gm. 150	1.5012	1175.	(Non ha defecato perchè ha preso congedo dall'ospedale).	
Patate . . . . . » 263	1.1835	1020.		
Formaggio . . . » 20	1.3860	Azoto 13.498.		
Burro . . . . . » 105	. .	Acido urico 0.4420.		
Uova . . . . . . » 168	3.3868			
Latte . . . . . » 800	5.040			
Zucchero . . . . » 10	. .			
Pane . . . . . . » 364	5.0960			
Vino . . . . . . » 300	. .			
	17.5935			

1° *durante l'alimentazione purinica* (premessa l'ingestione di sostanze azotate sovrabbondante (gm. 26.8700):

a) eliminizione d'azoto quasi normale o di poco inferiore per le feci;

b) eliminazione per le urine con forti oscillazioni in rapporto probabilmente coll'equilibrio ancora instabile del ricambio azotato dell'individuo;

c) ritenzione d'azoto;

d) l'acido urico raggiunge cifre medie normali (gm. 0.5922);

e) esso subisce lievi oscillazioni (maximum 10 cgm.);

f) nessun rapporto esiste tra eliminazione di azoto ed eliminazione di acido urico.

2° *durante l'alimentazione apurinica* (premessa l'ingestione di sostanze azotate pressochè normale) (gm. 16.4588):

a) eliminazione d'azoto per le feci normale;

b) per le urine eliminazione quasi costante e normale;

c) equilibrio d'azoto quasi raggiunto;

d) l'acido urico raggiunge una cifra media di 0.455 subendo oscillazioni impercettibili (massimo 0.05) e mostrandosi come quantità costante;

e) tale quantità è inferiore a quella emessa con alimentazione purinica;

f) non si scorge rapporto tra eliminazione di acido urico e di azoto.

(*Continua*).

IV.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Ettore Marchiafava

Ancora sulla produzione sperimentale dell'endocardite

II nota preventiva per il dott. FRANCESCO FULCI, assistente.

Nello scorso aprile ho comunicato all'Accademia Medica di Roma i risultati di alcune mie indagini sperimentali eseguite sui conigli, ai quali iniettavo in circolo estratti, in vario modo ottenuti, di carcinomi umani, prodotti di autolisi di carcinomi, sieri di soggetti carcinomatosi, di diabetici, di nefritici.

Tali ricerche miravano a risolvere la quistione dell'etiologia di quelle flogosi endocardiche, che non di rado si riscontrano nei carcinomatosi, nei diabetici, nei nefritici e che, per la mancata dimostrazione di germi patogeni, potevano essere considerate di origine tossica.

Dopo una serie di esperimenti, sostenni che nè gli estratti variamente ottenuti di epiteliomi maligni, nè i loro prodotti di autolisi, nè i sieri di carcinomatosi, diabetici, nefritici spiegano un'azione veramente flogogena sull'endocardio di conigli, variamente predisposto al processo flogistico stesso, se nelle condizioni di assoluta sterilità vengono a questi iniettati in circolo.

Forse solo in apparenza, questa mia conclusione non è stata conforme alle affermazioni di Panichi e Guelfi, i quali sostengono che « con materiale tossico (*infuso di tumore*) si riesce a produrre lesioni dell'endocardio valvolare »; e « che il reperto isto-patologico, se non ha i caratteri dell'endocardite classica, presenta fatti probativi per essa ».

Però la prima di queste affermazioni non sembra stare in perfetto rapporto con il protocollo delle esperienze e con il testo stesso, dal quale risulta che « su nove conigli, di cui quattro ebbero polvere di tumore e cinque infuso di tumore, ben tre dei primi presentarono alterazioni, mentre nessuno dei secondi dimostrò risentimento apprezzabile » (Panichi e Guelfi).

Quindi, « soltanto con polvere cancerigna sospesa in acqua e non con semplice infuso di tumore » (Panichi e Varni) ottenero gli Autori in qualche caso lesioni endocardiche.

Ma a parte questi ed altri particolari, sui quali in una breve nota non credo opportuno fermarmi, a me pare che in una serie di ricerche, come queste, nelle quali la speciale azione sull'endocardio di germi patogeni, sia pure eventualmente penetrati in circolo, può gravemente compromettere l'esito delle esperienze e la serietà delle conclusioni, preoccupazione fondamentale dell'esperimentatore debba essere quella di potere in ogni caso, e in ogni modo assoluto, garantire che germi patogeni non abbiano veramente agito sull'endocardio, in vario modo alterandolo.

Per una tale garenzia, non può esser preso in seria considerazione il solo esame culturale del sangue dell'animale, perchè in qualche caso, per quanto raro, io non ho avuto sviluppo di germi dal sangue del cuore di conigli, ai quali avevo iniettato in circolo microrganismi patogeni e nei quali all'autopsia avevo poi rilevato l'esistenza di una vera flogosi endocardica, con presenza di germi patogeni (messi in evidenza con i metodi tintoriali) nella parte basale delle deposizioni trombotiche. Per escludere ogni influenza batterica sull'endocardio, a me sembra necessario e decisivo solo l'esame culturale, diligente (con i vari terreni e con i vari metodi) di piccoli frammenti del tessuto endocardico stesso.

Ora questa pratica importantissima è stata dagli Autori completamente trascurata.

È vero che in tali esperienze gli Autori per assicurare la sterilità del materiale cancerigno vi hanno aggiunto qualche goccia di formalina (non è detto in quale proporzione) e difatti l'esame culturale ne riuscì negativo. Però la formalina è una sostanza la quale possiede forte potere coagulante sugli albuminoidi, e forte potere

necrobiotico sugli elementi endoteliali (Zamboni), onde successiva reazione dell'organismo con fenomeni infiammatori, e quindi la sua presenza, sia pure in minime proporzioni, nel materiale iniettato deve considerarsi come nociva, piuttosto che utile allo scopo delle esperienze. Inoltre la sterilità dei liquidi, dimostrata al momento dell'uso, non esclude che germi patogeni possano essere incidentalmente penetrati nelle vene dei conigli durante o dopo le iniezioni ricevute.

Per queste considerazioni, e per il numero limitato delle esperienze, per la breve durata di esse (5 giorni al massimo ed in un solo caso), per la differenza notevole, essenzialmente qualitativa e non solo quantitativa, tra le lesioni descritte, e quelle veramente endocarditiche [« il processo isto-patologico è così lontano da quello che comunemente si riscontra, non solo nell'uomo, ma pure sull'animale, nei casi di endocardite classica...... » (Panichi e Guelfi) e manca anche di sicura base l'ipotesi che « la limitata reazione dell'endocardio avrebbe potuto raggiungere un grado maggiore se più lunga fosse stata la permanenza in vita del coniglio in esperimento » (Panichi e Varni)] e specialmente per la mancanza dell'esame culturale del tessuto endocardico stesso, le conclusioni di Panichi e Guelfi non tolgono ogni dubbio sulla natura e sulla vera etiologia delle lesioni endocardiche descritte.

Con un altro lavoro, fatto in collaborazione con il laureando Varni, al quale lavoro mi sono già incidentalmente riferito, è ritornato il Panichi sull'argomento, tentando di servirsi « di materiale più attivo » e procurando di dare alle esperienze una più lunga durata che alle precedenti.

Perciò gli Autori si sono interessati di ottenere dai tumori maligni un materiale « se non più attivo almeno una sostanza che rassicurasse sulla sua costituzione per quella che contenesse maggiore quantità di tessuto adoperato ».

E sia la nuova sostanza più o meno attiva delle precedenti, il certo è che dai neoplasmi (cancri e sarcomi) si è tentato di ottenere i nucleoproteidi ed i nucleoistoni.

Ma per evitare possibili inquinamenti batterici, anche per queste ricerche è stato aggiunto al materiale neoplastico della formalina al 4 % che, volendo anche prescindere dalla sua azione biologica speciale e per quanto sia stata usata in piccolissime porzioni, non può certo in modo assoluto escludersi sia rimasta senza azione sulle sostanze proteiche del materiale neoplastico durante i vari trattamenti.

Esauriti questi e ottenuto, secondo i metodi di Huiskamp e Wooldridge, dei precipitati, che, senza alcuna dimostrazione diretta, vengono accettati per nucleistone e nucleoploteide, sono state intraprese con essi delle esperienze su dieci conigli.

A cinque dei quali venne iniettato in circolo il nucleoistone; agli altri il nucleoproteide. L'endocardio fu predisposto alla flogosi mediante iniezioni endovenose di polvere finissima di carbone sterile.

Se l'animale non moriva dopo la prima iniezione, veniva tenuto in vita un tempo vario (sino a due mesi circa), durante il quale riceveva o no nuove iniezioni.

Morto spontaneamente l'animale o ucciso con un colpo sulla nuca, sono state tentate le culture in brodo solo dal sangue della vena cava inferiore: ricerca questa, la quale, per le ragioni già esposte, può dirsi sufficiente per escludere che le alterazioni dell'endocardio stessero in rapporto con una possibile azione batterica, tanto più che in queste esperienze, a differenza delle precedenti, non si ebbe speciale cura di tentare volta per volta l'esame culturale delle sostanze che si iniettavano. Ne fu fatto solo l'esame microscopico; ma questo non può in simili casi meritare seria considerazione.

Io sono d'accordo con Panichi e Varni che i noduli, di colorito roseo-pallido, non vascolarizzati, più piccoli di una testa di spillo, più o meno numerosi, ma generalmente assai scarsi, i quali da me, prima del Vanzetti (il mio lavoro è stato presentato come tesi di laurea il 16 luglio 1907) sono stati visti e descritti sulle valvole cardiache dei conigli, non possono essere ascritti ad alterazioni cadaveriche che potessero far assumere carattere patologico a formazioni che istologicamente non sono tali, perchè si tratta di modificazioni a carattere iperplasico del tessuto valvolare, e perchè io li ho riscontrati sull'endocardio valvolare di conigli sezionati subito dopo la morte, sia che avessero ricevuto iniezioni tossiche diverse, sia che fossero perfettamente normali.

L'esame istologico del tessuto endocardico ha dimostrato in qualche caso agli Autori aumento di spessore, per edema, delle valvole, con nuclei connettivali male colorati o rigonfi e disordinatamente disposti, presenza di scarsi globuli rossi o di veri infarti emorragici e di numerosi globuli bianchi mono- e polinucleati, deposito di fibrina, ecc.

Ciò non ostante Panichi e Varni recisamente escludono la produzione sperimentale di una vera endocardite.

Da ciò risulta che le loro esperienze nulla di positivo hanno aggiunto alla quistione dell'endocardite tossica in generale e della possibile azione flogogena dei prodotti neoplastici sull'endocardio in ispecie; anzi, volendo a rigor di termini concludere, si può dire che: ammessa da Panichi e Guelfi, timidamente quasi e con dati istopatologici incerti, l'endocardite tossica da prodotti neoplastici, è stata successivamente da Panichi e Varni negata, malgrado che dagli Autori stessi si fosse mostrata una certa fiducia sulla maggiore attività dei nuovi prodotti neoplastici usati e malgrado che le alterazioni istopatologiche riscontrate sull'endocardio fossero più gravi che precedentemente.

***

È stato perciò che, proseguendo la serie delle mie indagini, ho voluto personalmente convincermi se i nucleoproteidi dei carcinomi umani non fossero vera-

mente da per sè soli capaci di azione flogistica, sia pure elettiva, sulla sierosa interna del cuore, così che non dovesse attribuirsi proprio ad essi l'insorgenza del processo endocarditico speciale.

Anche per queste ricerche mi sono servito di conigli ed ho schematicamente seguìto la tecnica già altre volte tenuta: tentativo di predisporre l'endocardio alla flogosi; tentativo di determinarla, servendomi di nucleoproteidi di carcinomi umani.

Ho tentato di predisporre l'endocardio alla flogosi, iniettando nella vena marginale dell'orecchio dei conigli, poco prima dell'iniezione del nucleoproteide, o della finissima polvere di carbone sterile, sospesa in un centimetro cubo di soluto fisiologico sterile; o un centigrammo di nitrato di argento disciolto in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata; o un centigrammo di nitrato d'argento, sciolto in un cmc. di acqua distillata, in cui era in sospensione della polvere di carbone sterile; o infine due gocce di una soluzione di adrenalina all'1 °/₀₀, diluite in ½ cmc. di acqua distillata e sterilizzata.

I nucleoproteidi furono ottenuti da un voluminoso carcinoma della mammella operato nella Clinica chirurgica di questa Università.

Per la loro estrazione ho seguìto, con la maggiore diligenza possibile, il metodo di Lustig e Galeotti:

Il tessuto neoplastico, ridotto in minutissimi frammenti, fu trattato con una soluzione di potassa caustica all'1 % ed agitato assai a lungo, fino ad ottenere un liquido scuro mucillaginoso, quasi trasparente.

Questo fu versato in un grande vaso contenente parecchi litri di acqua distillata, acidulata con HCl ed agitato continuamente, finchè si videro formare larghi veli, bianchi e sottili, i quali si riducevano in fiocchi e si raccoglievano al fondo del recipiente.

Decantato il liquido, venne su di un litro raccolto il sedimento e lavato accuratamente con acqua distillata. Il residuo fu quindi disciolto in una soluzione di carbonato sodico all'1 %. Prima di adoperarlo non ho trascurato di controllare i caratteri fisici, chimici e biologici del nucleoproteide e di assicurarmene la sterilità mediante culture nei vari terreni (agar, brodi, ecc.): esame culturale che, dirò fin d'ora, ho praticato volta per volta prima di iniettarlo, per essere certamente in grado di stabilire che inquinamenti batterici non si fossero incidentalmente verificati durante qualcuna delle varie operazioni.

Degli animali iniettati, sempre per via endovenosa, alcuni (pochi) sono morti spontaneamente dopo la prima iniezione; altri sono rimasti in vita per un lasso di tempo vario (10, 20, 30, 40 o più giorni), durante il quale hanno ricevuto costantemente, per lo più ogni quattro giorni, nuove iniezioni di nucleoproteidi, a dosi sempre maggiori. Quindi, se resistevano ancora, venivano uccisi.

Morti spontaneamente od uccisi i conigli, speciale cura mi sono dato di praticare gli esami culturali, sia dal sangue di essi, sia da piccoli frammenti di tessuto

endocardico. In nessun caso però ebbi sviluppo di germi, che potessero compromettere i risultati delle mie esperienze.

Esaminato quindi con la maggior accuratezza possibile l'endocardio parietale e valvolare degli animali, ne prelevavo piccoli frammenti, che, opportunamente fissati (formalina, alcool assoluto, sublimato acetico, liquido di Flemming, di Zenker, ecc.), venivano i primi tagliati per congelazione e colorati con il Sudan III; gli altri inclusi in paraffina, e quindi, dopo i soliti procedimenti, colorati con l'ematossilina di Ehrlich e l'eosina, con i metodi di van Gieson per gli elementi connettivali, di Gram, Löffler, Ziehl, ecc.

Gli animali trattati sono stati in numero di sedici. Di questi, quattro sono stati iniettati con solo nucleoproteide; quattro con polvere di carbone sterile e nucleoproteide; quattro con polvere di carbone, nitrato d'argento e nucleoproteide: quattro con adrenalina e nucleoproteide.

Data la brevità di questa nota, un fatto solo mi preme per ora di far rilevare, che cioè in tutti gli animali l'endocardio, parietale e valvolare, macro- e microscopicamente osservato, mai presentò lesioni indubbiamente flogistiche.

Da questo solo fatto io mi ritengo per ora autorizzato ad ammettere che, come gli estratti variamente ottenuti ed i prodotti di autolisi di carcinomi ed i sieri di carcinomatosi, di diabetici, di nefritici, anche i nucleoproteidi di carcinomi umani non spiegano da per sè soli azione indubbiamente flogistica sull'endocardio di conigli, anche se questo sia stato precedentemente ed in vario modo predisposto al processo flogistico stesso.

***

Questo risultato indirettamente conferma l'idea che già da parecchi anni ho potuto sperimentalmente sostenere, che cioè lo sviluppo di ogni vera flogosi endocardica (ulcerosa o verrucosa) sia essenzialmente dovuto all'azione di germi patogeni penetrati in circolo e capaci di ledere l'endocardio, specialmente predisposto alla flogosi da cause tossiche o da irritazioni traumatiche di diversa natura.

Nè contro una tale affermazione possono essere addotte le recenti esperienze del Porrini, il quale si è interessato dell'interpretazione etiologica dell'endocardite influenzale. Questa nella sua specificità etiologica era stata bene individualizzata dalle osservazioni di Horder, Maubel, Haustin, Fehle, Kanthack e Fickell, Schott, Presslich, William, Schlagenhaufer e quindi confermata dalle interessanti esperienze del Perez.

Per tali ricerche il Porrini si è servito di bacilli dell'influenza vivi, di bacilli uccisi con il calore, di autolizzati di essi, ottenuti con il metodo di Conradi.

A due conigli furono iniettati in circolo bacilli uccisi con il calore ed adrenalina; ad un terzo bacilli vivi e polvere di carbone; al quarto adrenalina e germi

vivi; al quinto ed al sesto furono i bacilli vivi iniettati nel peritoneo e l'endocardio fu predisposto alla flogosi mediante iniezione endovenosa di adrenalina (5°) o di carbone (6°); ai settimo ed ottavo gli autolizzati dei bacilli furono inoculati nelle vene insieme con polvere di carbone. Nessuno degli animali morì spontaneamente; essi furono uccisi da 3 a 12 giorni, ed in tutti furono riscontrate lesioni endocardiche, ad eccezione del 5° e del 6° coniglio, ai quali il germe era stato iniettato nel peritoneo, e del 7° che era stato inoculato con autolizzati di bacilli e carbone.

La emocultura fu costantemente negativa.

L'esame culturale, diligente, del tessuto endocardico è stato anche in queste esperienze trascurato. Anche la semplice ricerca batterioscopica, con i comuni metodi tintoriali, dell'endocardio stesso (per quanto poco valore avesse potuto avere in caso negativo) è stata trascurata.

Perciò le ricerche del Porrini possono valere a dimostrare che con l'iniezione endovenosa di bacilli dell'influenza vivi non si riesce ad ottenere nel coniglio una vera e propria setticemia. Difatti, la emocultura praticata *post-mortem* e parecchi giorni dopo l'inoculazione riuscì costantemente negativa. Ma esse non sembrano sufficienti per escludere o che germi patogeni vari, penetrati eventualmente in circolo, siano stati veramente causa delle lesioni endocardiche descritte; o che i bacilli grippali stessi, volendo specialmente ammettere la loro speciale attività per la sierosa endocardica, su questa proprio si siano fissati e su questa abbiano esclusivamente spiegata la loro azione flogogena, scomparendo quindi dal circolo generale: onde l'esito negativo dell'emocultura.

È importante poi rilevare che in nessuno degli animali, ai quali il bacillo grippale vivo fu inoculato nel peritoneo, si riscontrarono alterazioni endocardiche apprezzabili, malgrado che fosse stata iniettata nelle loro vene della polvere di carbone sterile.

Il Porrini tenta di spiegare tale reperto negativo, ammettendo che « noi non possiamo affidarci su alcun segno che ci indichi l'*avvenuta diffusione del germe in circolo*, che l'intossicazione batterica abbia avuto agio di estrinsecarsi e di raggiungere la misura voluta e quindi ne origina l'incertezza di portare a tempo opportuno nel circolo la sostanza predisponente ». Ma per il dato di fatto stesso si può pensare che i soli prodotti tossici vari (tossine, proteine, ecc.) provenienti dai ricambio o dalla distruzione dei corpi batterici e che dal peritoneo potevano facilmente essere assorbiti a misura che si formavano e passare quindi in circolo, non siano bastati a ledere l'endocardio; e che lesioni dell'endocardio mancarono o per la mancata diffusione del germe in circolo (onde l'emocultura negativa) o per la penetrazione di esso nel sangue in così piccola proporzione o così modificato nelle sue proprietà biologiche dalle complesse difese organiche, da non poter spiegare un'azione flogogena, sia pure elettiva, sulla sierosa endocardica stessa.

In conclusione, pare che le esperienze del Porrini, se possono in certo modo servire all'affermazione di un'azione patogena elettiva speciale del bacillo dell'influenza per l'endocardio, non sono sufficienti per la sicura dimostrazione patogenetica dell'endocardite grippale tossica.

Roma, novembre 1910.

Questa nota era già stata inviata per la stampa quando, si è avuta la comunicazione « sull'endocardite tossica » del Panichi al Congresso di medicina interna, tenutosi in Roma nel dicembre scorso.

« L'autore non riferisce su risultati nuovi da agggiungersi a quelli già resi di pubblica ragione in due sue note ; ma con la valutazione dei reperti anatomo-patologici (infarcimento emorragico nel tessuto di lacinie valvolari) presentati dai conigli che sopportavano per via endovenosa materiale cancerigno (specialmente nucleo-proteidi di tumori maligni) *pur dichiarando che una vera endocardite ancora non fu ottenuta*, ritiene opportuno di non dovere considerare esclusa, ma invece quanto mai attendibile la possibilità della produzione sperimentale di un processo endocarditico tossico ».

Questa esplicita dichiarazione del Panichi con il dato di fatto avvalora il risultato negativo delle mie esperienze e pienamente conferma l'idea che io avevo precedentemente esposta, che cioè la differenza tra le mie e le sue conclusioni dovesse ritenersi più come formale, che essenziale, non potendosi dalle sue stesse e varie esperienze certo presumere la dimostrazione di una vera flogosi tossica dello endocardio.

Alla sua ipotesi poi sulla possibile genesi di questa (malgrado che i suoi stessi esperimenti non siano bastati ad affermarla) ancora il tempo e la critica !

BIBLIOGRAFIA.

AUSTIN. Baltimore John's Hopkins, 1905.
BASILE. Il Tommasi, 1909.
DE VECCHI. Archivio di Anatomia patologica e scienze affini, 1905.
DE VECCHI. Bollettino delle Scienze mediche di Bologna, gennaio 1908.
FULCI. Atti della Società Italiana di Patologia. Palermo, 1908.
FULCI. Policlinico, Sezione pratica, 1908, pag. 625.
FULCI. Il Policlinico, Sezione medica, 1908, pag. 289; pag. 337.
FULCI. Ziegler's Beiträge, 1908, Bd. 44.
FULCI. Arch. de médecine expérim, et d'anat. pathol., 1908.
FULCI. Lo Sperimentale, 1908, pag. 325.

Fulci. Bollettino della Regia Accademia medica di Roma, 1910.
Fulci. La Gazzetta internazionale, 1910, n. 23.
Gaglio. *Farmacologia e Terapia*. Società editrice libraria, 1902, pag. 554.
Horder. Soc. Patol. di Londra, 1905.
Jehle. Soc. Imper. di medicina di Vienna, 1899.
Kanthack e Tickell. Edinb. med. Journ., 1897.
Lustig e Galeotti. Lo Sperimentale, 1909, pag. 277.
Panichi e Guelfi. Annali di Maragliano, Genova, 1908, fasc. 1°, vol. 3°.
Panichi e Varni. Il Policlinico, Sez. medica, 1910, pag. 327; pag. 366.
Perez. Deut. Zeitsch. f. Chirurgie, 1902.
Porrini. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1910, n. 111; Sem. médic., 1910, pag. 510.
Schlagenhaufer. Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. XII, 1901.
Schott. Verhandl. des XVIII Congress f. innere Mediz., 1900.
Vanzetti. Archivio delle Scienze mediche, 1908.
Zamboni. Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini, 1902, pag. 396.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C
(48)
L. Pozzi, *resp.*

Anno XVIII Roma, marzo 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

II Clinica Medica della Università di Berlino
Sezione di batteriologia e immunità diretta dal dott. J. Citron

Ricerche sul meccanismo dell'emolisi per veleno del Cobra, con considerazioni sul suo valore diagnostico

per il dottor PAOLO ALESSANDRINI.

In una precedente pubblicazione ho cercato di dimostrare i rapporti quantitativi tra le sostanze che determinano la deviazione del complemento nell'infezione sifilitica e quelle che determinano l'attivazione del veleno del cobra nella reazione di Calmette: lo scopo delle seguenti ricerche è lo studio della natura di queste sostanze, ma soprattutto del valore della lecitina come attivatore.

Dopochè Flexner e Noguchi ebbero riconosciuto che il veleno dei serpenti esplica la sua azione emolitica come gli ambocettori, colla partecipazione cioè di alcuni elementi del siero; dopochè Calmette aveva dimostrato che la sostanza attivante del siero si distingue dal complemento per la sua grande termostabilità, il Kyes giunse alla scoperta che l'ambocettore emolitico del veleno dei serpenti è attivato dall'azione della lecitina. Siccome questa nei succhi animali è molto diffusa, si è identificata l'azione attivante che possiede anche il siero con quella della lecitina, ed anzi il Calmette ha ritenuto che solo la lecitina abbia la proprietà di attivare il veleno del cobra; e quindi il siero dei tubercolosi, che, secondo lui, ha un intenso potere attivante pel veleno del cobra, dovrebbe contenere molta lecitina: *ed è appunto a questo sperpero di lecitina che dovrebbe essere attribuita, secondo il Calmette, la grave cachessia tubercolare.*

Ad ogni modo in seguito alla scoperta del Kyes fu per la prima volta conosciuta una sostanza definita chimicamente, che agirebbe nel senso di complemento.

Però, se consideriamo le condizioni dell'emolisi da veleno del cobra, troviamo che sono alquanto diverse da quelle delle comuni emolisine: infatti l'emolisi si verifica anche a 0° ed ha un decorso molto rapido. Quando a questi caratteri si aggiunga quello della termostabilità e dell'antagonismo colla colesterina, si comprende facilmente che le condizioni dell'emolisi sono alquanto *sui generis* e non saprei se possiamo sentirci autorizzati a considerare come identici i due ordini di fenomeni.

Ulteriori osservazioni hanno inoltre dimostrato che l'attivazione del veleno del cobra è operata anche dalla cefalina (Sachs) e dall'acido trioleico ed oleico (Noguchi); ciò che complica alquanto l'interpretazione primitiva. Gli studi successivi soprattutto del Kyes, hanno poi dimostrato un altro meccanismo d'azione del veleno del cobra, infatti le emazie di alcune specie animali, in presenza del veleno del cobra, si emolizzano anche senza aggiunta di lecitina. Flexner e Noguchi però sostennero che, lavando accuratamente le emazie, in modo che si possa presumere che nessuna traccia di siero è più rimasta aderente ad esse, queste restano insensibili all'azione del solo veleno del cobra. Questa obbiezione fu ribattuta dal Kyes e Sachs, i quali, in seguito ad accurate ricerche di controllo, ritennero giustificata la divisione delle emazie rispetto all'azione del veleno del cobra in due grandi classi: in una cioè, in cui questo agisce di per sè emolizzandole; in un' altra, in cui è necessaria la lecitina. Kyes si rende ragione del modo diverso di comportarsi del fenomeno, ricorrendo all'ipotesi dell'endocomplemento: infatti sappiamo che la lecitina entra nei costituenti delle cellule sanguigne: nelle emazie del secondo gruppo la lecitina dello stroma sarebbe legata ad altre sostanze, con cui ha maggiore affinità che non col veleno del cobra.

Questa interpretazione perde molto del suo valore quando si consideri che dalle ricerche del Bang risulterebbe che nelle emazie del secondo gruppo, solo la lecitina del commercio agirebbe come attivatore, mentre la lecitina chimicamente pura non avrebbe alcuna azione.

Se consideriamo le esperienze del Kyes, vediamo che al gruppo delle emazie che conterrebbero un endocomplemento appartengono quelle di *cavallo, coniglio, cane, cavia, uomo, maiale;* mentre all'altro gruppo appartengono le emazie di *bue*, di *montone*, di *capra*. Però Calmette, nelle sue esperienze relative alla diagnosi precoce della tubercolosi parla indifferentemente delle varie emazie, senza distinguere nettamente i due meccanismi d'azione del veleno del cobra. In verità egli adoperava una diluizione tale di veleno del cobra (1:5000) che da sola non determinava l'emolisia delle emazie del cavallo, su cui principalmente il Calmette ha lavorato. Possiamo noi ammettere che, diminuendo la concentrazione del veleno, il meccanismo d'azione dell'emolisi cambia completamente? Se l'ipotesi del meccanismo dell'emolisi nelle due specie di sangue emessa dal Kyes corrispondesse ai fatti, si potrebbe anche comprendere questo asserto. Si potrebbe pensare che una forte diluizione del veleno del cobra fosse incapace a distaccare l'endocomplemento (lecitina?) dallo stroma globulare. Se d'altra parte, così fosse, allora verrebbe a perdere valora la distinzione netta del Kyes tra i due gruppi di emazie.

Allo scopo di portare un contributo alla risoluzione di questi problemi, ho fatto una serie di esperienze che riferisco in breve.

Anzitutto ho voluto stabilire il modo di comportarsi delle emazie di cavallo, in contatto con soluzioni di veleno del cobra di diversa concentrazione.

In varie provette ho messo 1 cmc. di soluzione di veleno del cobra a diversa concentrazione e poi ho aggiunto 1 cmc. di emulsione al 5 % di emazie di cavallo accuratamente lavate. Ho ripetuto l'esperienza con sangue di vari cavalli, per stabilire il limite di concentrazione in cui il veleno del cobra di per sè, senza aggiunta di altre sostanze, emolizza le emazie.

Dopo numerose prove, ho riscontrato che la condizione più opportuna per avere un' emolisi è di tenere le provette 2 ore al termostato e 12 ore in ghiacciaia; in questo modo ho avuto sempre il *maximum* dell'emolisi, senza averne traccia nei controlli.

Ho cominciato con diluizioni in soluzione fisiologica di veleno del cobra all'1 % e sono arrivato fino all'1:5000, diluizione, in cui ha lavorato, nelle sue ricerche, il Calmette. Le esperienze le ho ripetute con sangue preso in giorni diversi e mai ho potuto riscontrare emolisi, quando il veleno del cobra era adoperato in diluizione all'1:5000. Lo stesso posso dire delle diluizioni all'1:3000 e 1:2500. Nelle diluizioni all'1:2000 il veleno del cobra emolizza già di per sè in molti casi e nelle diluizioni 1:1500, 1:1000 costantemente e così in maggiore concentrazione. Solo in qualche raro caso ho potuto riscontrare che, aumentando più la concentrazione del veleno, p. es. 1 %, 1:50, non si verificava più emolisi: in un caso mancava l'emolisi anche fino alla diluizione 1:500. Sicchè si aveva il seguente risultato:

Protocollo

	Provetta											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 cmc. di soluzione di veleno del cobra	$^1/_{100}$	$^1/_{250}$	$^1/_{500}$	$^1/_{600}$	$^1/_{800}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{1500}$	$^1/_{2000}$	$^1/_{2500}$	$^1/_{3000}$	$^1/_{5000}$	..
1 cmc. di emulsione di emazie lavate al 5 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Soluzione fisiologica	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..

Nei tubetti 1-2-3 si aveva assenza di emolisi, nel 3 emolisi incompleta, nel 4-5-6-7 emolisi completa, nell'8-9-10-11 assenza di emolisi. La provetta n. 12 serviva di controllo e, perchè la titolazione avesse valore, non doveva dare emolisi.

Questo fatto paradosso è stato riscontrato anche dal Kyes che parla di una deviazione della lecitina intracellulare cogli ambocettori del cobra eccessivi. Noguchi invece pensa che in tale caso il veleno del cobra formerebbe colla lecitina della superficie del globulo una combinazione insolubile, che proteggerebbe le emazie anche contro altri agenti emolitici (ammoniaca, saponina, lecitina e acqua distillata). Non entro nell' interpretazione del fenomeno, che è tutt'altro che costante: io p. es., in una ventina di prove preliminari, ho riscontrato il fenomeno suddetto solo in un caso: in un altro caso mancava di nuovo l'emolisi solo a diluizione del cobra ad 1 % e al disotto.

Dalle mie esperienze preliminari debbo far rilevare che 1 cmc. di soluzione di

*emazie di cavallo accuratamente lavate messe insieme ad 1 cmc. di soluzione di veleno del cobra in diluzione all' 1: 600 va sempre incontro all'emolisi e che, diminuendo la concentrazione del veleno del cobra, l'emolisi persiste per lo più finchè **la** diluizione del veleno arriva a 1: 1000-1: 2000 e che, oltre questi limiti, cessa ogni traccia di emolisi e che in una diluizione all'1:5000 non si verifica mai emolisi.*

Un'altra serie di esperienze ha servito a dimostrare come si comporta l'emolisi del sangue dello stesso animale lasciato a sè per vari giorni.

Ho ripetuto per vari giorni di seguito la seguente esperienza:

	Provetta										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 cmc. di soluzione di veleno del cobra.	$^1/_{600}$	$^1/_{800}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{1500}$	$^1/_{2000}$	$^1/_{2500}$	$^1/_{3000}$	$^1/_{4000}$	$^1/_{5000}$	$^1/_{6000}$	..
1 cmc. di emulsione di emazie al 5 % .	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Soluzione fisiologica	..	..	..	..	..	.	..	..	..	..	1

Le emazie venivano tenute in ghiacciaia e venivano provate ogni giorno per la resistenza alle varie diluizioni di veleno del cobra.

Da numerose osservazioni ho potuto rilevare che non si verifica costantemente una diminuzione della resistenza delle emazie rispetto alle soluzioni di veleno del cobra. Accanto a casi tipici, in cui, p. es. nel primo giorno si aveva emolisi all'1:1500 e in cui nei giorni successivi andava diminuendo la resistenza, sicchè si aveva emolisi anche nelle provette 5-6-7, ecc., e in cui p. es. dopo quattro giorni si aveva emolisi all'1:6000; notai che in altri casi la resistenza delle emazie sembrava mantenersi costante finchè, dopo 3-5 giorni dalla loro conservazione, si aveva emolisian che contemporaneamente al controllo. In altri casi invece la resistenza diminuiva rapidissimamente.

Ad ogni modo, ciò che risulta dalle mie esperienze è che, volendo utilizzare l'emolisi del veleno del cobra a scopo diagnostico, è indispensabile adoperare sempre sangue di cavallo preso di recente, se vogliamo che l'interpretazione dei risultati abbia un valore uniforme.

Un altro gruppo di esperienze preliminari si riferisce allo studio del comportamento delle emazie di cavallo in soluzioni ipoisotoniche di cloruro sodico. Perchè le mie esperienze avessero un valore costante, ho adoperato sempre emazie prese di recenteac curatamente lavate e poi tenute nelle seguenti soluzioni saline di Nall: 0.85 %, 0.80 %, 0.75 %, 0.70 %, 0.65 %, 0.60 %, 0.55 %, 0.50 %, 0.45 %.

Constatai una rapida emolisi costantemente a 0.45 % più lenta nel sangue a 0.50 % e 0.55 % inconstante ed incompleta nel sangue tenuto in soluzione salina al 0.60 %. Non ebbi mai emolisi tenendo le emazie in soluzioni che vanno da 0.85 a 0.65 anche per 10-12 ore.

Stabiliti questi principî, ho preparato entro i limiti suddetti soluzioni di NaCl differenti di poco l'una dall'altra come concentrazione e che ho tenuto in recipienti ermeticamente chiusi per evitare l'evaporazione. In esse venivano lavate le emazie dopo liberate del siero per varie volte, per impedire che il siero aderente ai corpuscoli rossi modificasse le condizioni osmotiche note del liquido salino.

(1)

Le soluzioni erano le seguenti:

1) 0.85 %, 2) 0.82 %, 3) 0.80 %, 4) 0.78 %, 5) 0.75 %, 6) 0.72 %, 7) 0.70 %, 8) 0.68 %, 9) 0.65 %.

Questo metodo inaugurato dall'Hamburger, serve per lo studio dell'azione dei veleni emolitici e dimostra le condizioni di concentrazione dei liquidi, le emazie tollerano, senza perdere la loro emoglobina. Ciò però non significa che il globulo rosso in una soluzione al di sotto di 0.90-0.85 % di NaCl non si trovi in una condizione di minore resistenza rispetto agli agenti esteriori: ciò è dimostrato, oltre che dalle considerazioni pratiche che poi esporremo, anche dai postulati teorici emessi dalla scuola di Vant'Hoff.

Anche di veleno del cobra preparai nove soluzioni all'1:3000 però contenenti NaCl nelle proporzioni suddette, in modo che avessi a disposizione varie soluzioni di veleno, isotonica ognuna ad ogni emulsione di emazie di cavallo.

Poi feci la seguente esperienza:

	Provetta								
	1 0.85 %	2 0.82 %	3 0.80 %	4 0.78 %	5 0.75 %	6 0.72 %	7 0.70 %	8 0.68 %	9 0.65 %
	cmc.								
Emulsione di emazie di cavallo al 5 % in soluzione di NaCl al . . Soluzione di veleno del Cobra 1:3000 in soluzione di NaCl al	1 cmc.	1	1	1	1	1	1	1	..
	Controlli.								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Soluzione di emazie al 2.5 % in soluzione di NaCl al	2 cmc.	2	2	2	2	2	2	2	2

Tenuto il tutto 2 ore in termostato e 12 ore in ghiacciaia, esaminai la reazione e constatai una emolisi completa nelle provette 8 e 9 ed incompleta nel n. 7, mentre non vi era traccia di emolisi dalla provetta 10 al 18.

Ripetei l'esperienza con emazie di altri animali, ottenendo presso a poco lo stesso risultato: qualche volta era emolizzato anche il sangue della provetta n. 6: solo in una volta riscontrai emolisi nella sola provetta n. 9. Ad ogni modo da questa esperienza risulta che *una soluzione di veleno del cobra, che per sè non emolizza le emazie di cavallo, produce questo fenomeno quando queste si trovino in una soluzione ipoisotonica superiore alla concentrazione limite (0.65 %).*

Inoltre dall'esame dei risultati a vario periodo di tempo, si riscontra che il *numero delle provette in cui si verifica l'emolisi è proporzionale al tempo in cui il veleno del cobra rimane in contatto coi globuli rossi:* così se dopo 4 ore era emolizzato solo il n. 9, dopo 6 ore era anche l'8 e dopo 12 ore anche il 6. Dopo 20-24 ore però l'emolisi non procedeva oltre: e spesso cominciano ad emolizzarsi i controlli.

Lasciati per 2 ore al termostato 20 cmc. di soluzione di veleno del cobra al-

l'1:3000 in soluzione fisiologica con 20 cmc. di emulsione di emazie al 50 % pure in soluzioni fisiologica e poi distribuendo la miscela in varie provette e aggiungendo a ciascuna provetta agitando H^2O fino ad ottenere la solita serie delle soluzioni ipoisotoniche, riscontrai una emolisi che per lo più si arrestava verso 6-7 provette, ma era molto più rapida che non nell' esperienza precedente, giacchè dopo due ore a freddo si aveva il massimo effetto emolizzante. *Da ciò risulta che, le emazie, su cui ha agito il veleno del Cobra, si mostrano molto meno resistenti delle normali a modificazioni delle condizioni osmotiche.*

Sulle emazie di cavallo ho infine praticato un'ultima esperienza: ho preso cinque serie di provette ognuna costituita da 9 provette: in ognuna di queste ho messo 2 cmc. di soluzione di veleno del cobra sciolto in soluzione salina di concentrazione sempre decrescente, ed insieme 1 cm. di un'emulsione di emazie di cavallo lavate e sospese nella soluzione salina della corrispondente concentrazione: come controllo serviva una soluzione della corrispondente concentrazione senza veleno del cobra. Le varie serie differivano solo per la concentrazione della soluzione di veleno.

L'esperienza era disposta nel seguente modo:

Schema della serie I.

	Provetta								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
cmc. di soluzione di veleno di cobra all'1:6000 in soluzione salina al . . . . 1 cmc. di emulsione di emazie al 5 % in soluzione salina al	0.85 %	0.82 %	0.80 %	0.78 %	0.75 %	0.72 %	0.70 %	0.68 %	0.65 %
Controlli.									
2 cmc. di emulsione di emazie al 2.5 % in soluzione salina al . .	0.85 %	0.82 %	0.80 %	0.78 %	0.75 %	0.72 %	0.70 %	0.68 %	0.65 %

In una seconda serie era la stessa disposizione salvo che la soluzione di veleno del cobra era all' 1 : 5000 invece che all' 1 : 6000, in una terza era all' 1 : 4000, in una quarta all' 1 : 3000, in una quinta all' 1 : 1000.

Naturalmente furono preparati tutte contemporaneamente e tenute in termostato 2 ore e 12 ore in ghiacciaia.

Ho potuto riscontrare che, mentre nella prima serie l'emolisi mancava in tutte le provette, nella seconda si aveva nelle provette 8-9, nella terza anche nelle provette 6 e 7, nella quarta anche nella 5, nella quinta infine anche nella 3 e 4. Nei controlli non constatai mai emolisi.

Ho ripetuto l'esperienza altre due volte, per escludere che si potesse trattare di una mera accidentalità ed ho riscontrato gli stessi risultati:

L'intensità dell'emolisi è quindi proporzionale sia al grado dell'ipoisotonia che alla concentrazione del veleno. Ciò che si può esprimere con una formula in cui

$$\text{emolisi} = \frac{\text{concentrazione della soluzione di veleno}}{\text{concentrazione della soluzione salina}}.$$

Naturalmene i limiti della concentrazione salina vanno da 0.90 % a 0.60 %.

Quello che scaturisce dalle mie esperienze è che in queste all'emolisi contribuiscono due elementi: da una parte l'ipoisotonia, dall'altra l'azione del veleno: vi è insomma la sommazione di due fattori per determinare un effetto di cui ognuno di essi per sè sarebbe incapace.

Un'altra conseguenza di non minore importanza è che *l'emolisi delle emazie del cavallo tenute in contatto con soluzione di veleno del cobra all' 1 : 5000 può verificarsi indipendentemente dalla presenza di lecitina libera. Con ciò non intendo menomare il valore pratico della reazione del Calmette nella diagnosi di tubercolosi incipiente: però non si può escludere che, accanto alla lecitina, anche altre sostanze contenute nel siero potranno contribuire a determinare l'emolisi delle emazie già divenute meno resistenti per l'azione del veleno del cobra. Tanto meno è valido il concetto del Calmette della possibilità di dosare la lecitina del siero per mezzo dell'attivazione dell'emolisi del veleno del cobra.*

Senza voler concludere dalle mie ricerche che sono le condizioni osmotiche diverse del siero di alcuni malati che agiscono attivando, non voglio disconoscere che forse si è esagerato nel voler negare ogni importanza al processo di osmosi nei fenomeni complessi dell'emolisi. Contro un'interpretazione vitalistica dei processi emolitici già si sono levati vari autori e soprattutti il Baumgarten, il quale dà un'importanza grandissima ai fattori osmotici nel processo di emolisi per emolisine specifiche. Egli si basa specialmente sull'osservazione microscopica del processo dell'emolisi di emazie tenute in siero eterogeneo, che decorrerebbe cogli stessi caratteri dell'emolisi in liquidi anisotonici. La specificità del processo dell'emolisi l'ammette solo nel senso di una specificità delle agglutinine, le quali formerebbero il substrato di ogni processo di lisi, giacchè emazie agglutinate più facilmente risentono l'influenza delle modificazioni di concentrazione del liquido ambiente. Il complemento agirebbe solo modificando l'isotonia della miscela.

Io non ho riscontrato nelle mie esperienze l'agglutinazione descritta dal Baumgarten, ad ogni modo ho fatto rilevare fin dal principio che il meccanismo dell'emolisi per azione del veleno del cobra sarebbe tutto un processo *sui generis*, alquanto diverso dai processi di emolisi per siero eterogeneo.

È merito del Baumgarten l'aver rilevato l'importanza che ha l'inattivamento del siero sulle sue condizioni osmotiche: ciò ha tanto più valore, quando pensiamo che Calmette ha constatato che spesso, riscaldando a lungo anche sopra a 60°, la proprietà di attivazione del veleno del cobra, che alcuni sieri posseggono, viene ad essere aumentata. Con ciò non intendo dimostrare che il siero dei pazienti agisca sempre per le modificazioni delle sue condizioni osmotiche (constatate anche sperimentalmente in alcune malattie) ma non si può negare che qualche volta questa circostanza può aver valore. Sono interessanti a questo proposito le esperienze del Baumgarten, che ha notato che talora, aggiungendo ad emolisine inattivate ed emazie una soluzione iperisotonica di cloruro di sodio, incapace per sè a determinare emolisi, invece del complemento, si determina una emolisi completa.

Dalle esperienze di Nolf risulta ben chiara l'influenza di alcune sostanze tossiche sulla permeabilità dei corpuscoli rossi, come si rileva dall'emolisi che sopravviene tenendoli in soluzioni leggermente ipotoniche. Perchè non ammettere dunque che anche il veleno del cobra agisca con questo meccanismo, almeno nelle emazie del cavallo?

* * *

Resta ora a considerarsi il comportarsi rispetto al veleno del cobra delle emazie di montone, vale a dire delle emazie insensibili, secondo il Kyes, al veleno del cobra.

Ho ripetuto a questo proposito colle suddette le stesse esperienze che colle emazie di cavallo. Senza riportare i protocolli per esteso, riferisco solo i risultati.

Anzitutto ho aggiunto ad 1 cmc. di emulsione al 5 % di emazie di montone lavate 1 cmc. di una soluzione variamente concentrata di veleno del cobra. Le concentrazioni variavano da $^1/_{50}$, $^1/_{100}$, $^1/_{250}$, $^1/_{600}$, $^1/_{800}$, $^1/_{1000}$, $^1/_{2000}$, $^1/_{3500}$, $^1/_{5000}$. Non ho riscontrato mai emolisi, e ciò in accordo alle ricerche del Kyes.

Ho ripetuto anche le esperienze atte a dimostrare come si comporta il sangue del montone, lasciato a sè per vari giorni, rispetto al veleno del cobra. Non ho potuto rilevare alcuna differenza: quando ottenevo emolisi con una soluzione di veleno del cobra (dopo 4 o 6 giorni che era stato conservato in ghiacciaia) ottenevo quasi costantemente un'emolisi nelle provette di controllo, in cui avevo lasciato solo emazie con soluzione fisiologica.

Nell'esperienza per dimostrare il comportamento del sangue di montone, tenuto in soluzioni ipoisotoniche di cloruro di sodio, ha constatato che la resistenzadi queste emazie si comportava presso a poco come quella delle emazie di cavallo, ma l'*aggiunta di veleno del cobra non modificava affatto i risultati di esperimento ottenuti nei controlli.*

Aggiungendo invece ad emulsione di emazie ed a soluzione di veleno del cobra una soluzione di lecitina (Agfa) ho avuto costantemente un'emolisi.

Soluzione fisiologica — cmc.	Veleno del cobra soluzione 1:5000 — cmc.	Lecitina soluzione 1:5000 — cmc.	Emulsione emazie montone al 5 % — cmc.	Risultato
..	0.5	0.5	1	Emolisi completa.
0.5	0.5	..	1	Non emolisi.
0.5	..	0.5	1	Id.
1	..	..	1	Id.

Ho ripetuto le esperienze con emazie di bue ottenendo gli stessi risultati.

Dal complesso della mie *esperienze risulta quindi ancora giustificata la classificazione delle emazie in due gruppi: quelle in cui il veleno del cobra agisce da solo* (cavallo) e *quelle in cui è necessaria la presenza di lecitina libera* (bue, pecora).

Si tratta ore della lecitina o dell'azione degli acidi grassi o saponi che accompagnano la lecitina del commercio? Si tratta anche qui di un processo di sommazione, per cui le emazie che resistono al veleno del cobra non vi resistono più quando hanno subìto l'influenza della lecitina?

Ho già iniziato numerose esperienze allo scopo di risolvere queste importanti questioni, che sono intimamente legate con molti problemi della patologia umana.

BIBLIOGRAFIA.

Calmette. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, 1902.
Nolf. Ann. Inst. Pasteur, 1900.
Baumgarten. *Untersuchungen über Hämolyse in heterogenen Serum.* Berl. Klin. Wochenschrift, 1901.

Le mie ricerche hanno lo scopo principale di sottomettere al controllo clinico la nuova prova del Calmette, per stabilirne il valore diagnostico.

Nel predisporre il materiale e la via da seguire nelle ricerche io mi sono preoccupato sopratutto delle dificoltà che offriva la scelta dei soggetti. L'ostacolo contro di cui si erano trovati quanti aveano voluto controllare il valore diagnostico dell'oftalmo e della cutireazione, era precisamente l'accertamento della diagnosi in quelle forme, in cui l'esame microscopico dell'espettorato in vita e l'autopsia non potevano fornire il controllo, in quelle forme principalmente iniziali ed occulte in cui il sospetto del clinico era e rimaneva dubbio dopo le prove biologiche. Da tale incertezza nasceva la contradizione nei resultati e la spinta a nuove, affannose ricerche.

Le medesime difficoltà mi si sarebbero ripresentate se già dopo tanta esperienza e dopo tante discussioni un giusto valore non fosse stato attribuito alla reazione dei tubercolosi alla tubercolina; non contento della sola induzione clinica, mi sono affidato ad una serie di mezzi ausiliarî la cui resultante poteva avere i caratteri di sicurezza. Perchè quindi alle mie ricerche sia attribuito un giusto valore, è necessario che io dica dei mezzi di cui mi sono servito nella scelta dei casi, e del valore di essi: la bontà dell'esperienza dipende dalla sicurezza di avere sperimentato su elementi che offrono garanzia di verità. I mezzi di elezione sono stati: l'esame clinico, le prove locali alla tubercolina (cuti ed oftalmoreazione).

In virtù di essi ho potuto dividere i miei malati in *Tubercolosi accertati — sospetti — non tubercolosi.*

Esame clinico. — È noto che le ricerche anatomo-patologiche hanno constatato come più frequentemente si muoia di tubercolosi, e come una percentuale assai alta di individui, in vita non sospetti, presenti ad un esame minuto anatomo-patologico focolai tubercolari spenti o latenti. Il Naegeli e il Burkhardt con metodi precisi e scrupolosi rinvennero nel 96 % dei cadaveri da loro sezionati lesioni tubercolari macro e microscopiche. Lubarsch le trovò nel 69 %, Buzze nel 68 %.

Il valore percentuale dato dagli anatomo-patologici è suscettibile di critica fondata, per la scelta del materiale d'esame (individui appartenenti per lo più a classi povere, morti nell'ospedale); è però accordo, in cui tutti convengono, quello di ritenere assai elevato il numero dei tubercolosi, intesi nel senso anatomo-patologico. Secondo il mio parere, la discordanza tra resultati dell'esame clinico e dell'indagine anatomo-patologica dipende sopratutto dal fatto che mentre l'anatomo-patologo ha compiuto opera volutamente unilaterale, il clinico non s'è preoccupato che della malattia che in quel momento minava la vita dell'infermo. Per dare un esempio, nella scheda di un ammalato che muoia per scompenso cardiaco è ben difficile che, dinanzi al quadro clinico impressionante, il clinico si preoccupi di ricordare che il paziente avea sofferto di linfoadenite latero-cervicale specifica, o di una pleurite nella giovine età, di natura tubercolare. Se una statistica in tal senso si compilasse sul materiale ospitaliero, forse l'accordo si realizzerebbe tra sospetto clinico e certezza anatomo-patologica. Tra i casi da me con ogni cura scelti vedremo infatti come su 56 casi esaminanti, clinicamente non tubercolosi, io abbia ritrovato 56 oftalmo o cutireazioni negative.

Ad ogni modo, per una piccola differenza percentuale, focolai circoscritti o

forme iniziali, forme occulte o inattive di tubercolosi, bastano a spiegare la discordanza tra resultato clinico ed anatomo-patologico. La clinica infatti dispone di mezzi propri ed ausiliarî che non giungono da soli ad accertare, talora nemmeno a sospettare, focolai tubercolari impiantati p. es. nelle glandule retroperitoneali o peribronchiali; spesso l'anamnesi accurata, l'esame generale, il rilievo di minimi fatti toracici inducono il sospetto, ma quanto lontana è la sicurezza diagnostica! Alla deficienza della clinica può in certi casi supplire in parte la prova biologica, la quale può compiere delle vere rivelazioni.

Ipersensibilità dei tubercolosi alla tubercolina. — Il fenomeno generale della *ipersensibilità specifica* trae le sue origini dalle prime osservazioni di R. Koch dell'ipersensibilità dei tubercolosi alla tubercolina.

Fu studiato nella sua natura da Behring (tossina tetanica e difterica) e dalla sua scuola, dal Richet (veleni estratti da molluschi, mitilotossina), da Arthres (ipersensibilità da siero di cavallo), da V. Pirquet (vaccino).

Il concetto si estese alle infezioni spontanee (morva alla malleina, lebbra alla leprolina), giunse ad abbracciare l'idiosincrasia (ipersensibilità spontanea di Romme).

L'ipersensibilità è reazione dell'organismo, che, come la parola stessa dice, mostra l'organismo inoculato ipersensibile a dosi minime di antigeni, essa è fenomeno immunitario, che, secondo Richet, precede l'immunità stessa (anafilassi primo stadio delle profilassi); non sappiamo ancora bene se la proprietà appartenga alle cellule (teoria istogena Behring) o agli umori (teoria umorale di Wolf Eisner), ma pare sia prevalentemente umorale, poichè recentemente si è riusciti a comunicarla anche passivamente per mezzo di inoculazioni di siero di animali già sensibilizzati. Secondo Pirquet, sarebbe dovuta alla presenza nei sieri degli animali preparati di sostanze reattive che, prodotte dall'organismo, circolerebbero nel siero.

Regolando opportunamente le dosi e la distanza di tempo tra le inoculazioni, gli animali inoculati con virus tubercolare si comportano dinanzi ad una nuova inoculazione di dosi minime, diversamente dai sani: essi reagiscono rapidamente, la reazione raggiunge il suo acme in poco tempo, rapidamente si dilegua, diventano cioè ipersensibili.

Tale proprietà si estende alla tubercolosi, naturalmente contratta: i tubercolosi infatti reagiscono a dosi minime di tubercolina (estratto glicerico di bac. tubercolari condensati al calore) diversamente dai sani: dopo poche ore dall'inoculazione insorge febbre, si hanno fenomeni generali transitori con cefalea, abbattimento, senso di malessere; i sani non reagiscono neppure a dosi alte di tubercolina, tubercolosi e sani non reagiscono a dosi di glicerina eguali a quelle inoculate per l'esperienza. Il fenomeno generale dell'ipersensibilità nella parte sperimentale sugli animali, o nell'infezione comune naturale da bacillo di Koch, trova conferma. Numerosi esperimenti, a cui sarebbe difficile tener dietro, in questi ultimi anni hanno dimostrato che la reazione d'ipersensibilità è specifica, e se pure qualche voce si è elevata discorde, successive esperienze e larga messe di osservazioni la hanno sicuramente confermata. Contro la specificità delle reazioni tubercoliniche si è detto p. es. che reazione febbrile possono dare la glicerina, l'acqua distillata, la malleina, l'eserina, la pilocarpina, ma nessuna di queste sostanze in vero riproduce la reazione con quella costanza e in quelle dosi con cui la produce la tubercolina.

Una statistica impressionante è quella del Bang; egli ha rivolto l'indagine sul bestiame da macello, ha controllato la prova tubercolinica con l'autopsia. Ha sperimentato su **401.651** capi di bestiame di cui **90,070** diedero risultato positivo. L'autopsia dimostrò l'esattezza della reazione: resultati contraddittori ebbe solo in casi di tubercolosi molto avanzata, di tubercolosi miliarica, di focolai calcificati e ben incapsulati.

Grabowscki ha raccolto in uno studio sintetico tutte le statistiche esistenti a tutto il 1900 e calcola gli errori diagnostici oscillanti tra il 4-5 %. Esistono è vero reazioni di gruppo (tubercolosi bovina, actinomicosi, lepra), che potrebbero costituire un'opposizione scientifica alla specificità della reazione, ma queste, per il nostro fine non hanno valore pratico e la reazione alla tubercolina sarà considerata nel mio lavoro come *reazione specifica.* Avrei potuto praticare l'inoculazione di dosi minime di tubercolina nel sottocutaneo a scopo diagnostico, ma dopo avere, mancando di una larga esperienza personale sull'argomento, considerato attraverso le numerose ricerche degli AA. le difficoltà del dosaggio, variabile da individuo ad individuo, per evitare il pericolo di portare danno all'infermo, ho pensato di usare le due nuove reazioni cuti ed oftalmoreazione, di cui una larga esperienza durante il mio servizio ospitaliero mi avea fatto apprezzare il valore, e valutare nella giusta misura i pericoli.

Cutireazione. — L'idea della reazione cutanea alla tubercolina trae origine dall'osservazione di V. Pirquet sulla reazione precoce nei vaccinati alla vaccinazione; questa non conferisce immunità assoluta nell'organismo, il quale acquista solo il potere di reagire più rapidamente ad una nuova inoculazione di vaccino; un soggetto che ha subìto l'affezione vaccinale reagisce nelle 24 ore al vaccino jénneriano. Se a contatto con una scarificazione cutanea d'un tubercoloso si pone una goccia di tubercolina, nel punto si produce una piccola papula, d'aspetto simile ad una papula vaccinale.

L'idea dell'ipersensibilità per mezzo di una reazione che avea il merito di non essere pericolosa e di facilissima applicazione, trovava nuova conferma. La tecnica seguita dall'A. era la seguente: egli depositava 2 gocce di tubercolina bruta sulla pelle del braccio, precedentemente lavato con etere, quindi praticava con una lancetta una piccola scarificazione, senza la menoma traccia di sangue, lasciava asciugare, eseguiva a distanza di 10 cm. un'altra scarificazione di controllo. Nella sua prima serie di esperienze provò il metodo su 500 bambini e i resultati furono confortanti perchè esito negativo trovò solo nella tubercolosi miliare, nelle cachessie con gravi lesioni tubercolari.

Accennerò soltanto alla serie numerosa di lavori di controllo eseguiti sulla reazione cutanea, sul suo valore clinico; su migliaia di casi è stata provata, in bambini e in adulti, in tubercolosi e in sani, in individui malati di malattie intercorrenti.

S'è cercato il controllo alla reazione nella diagnosi clinica, nell'autopsia, quando s'è potuto, nelle iniezioni di tubercolina, nell'esperienza sull'animale. Le ricerche hanno, salvo poche divergenze nei particolari, accordo di resultato nei cardini fondamentali: la percentuale altissima e minima di resultati positivi rispettivamente nei tubercolosi e negli individui non tubercolosi clinicamente, la specificità assoluta della reazione. Un cenno solo alle statistiche più numerose di quegli AA. che basano le loro conclusioni su larga esperienza di ammalati. V. Pirquet accompagna la sua prima comunicazione sulla cutireazione con una

relazione su 500 casi da lui studiati; in una seconda comunicazione l'osservazione è caduta su 360 casi: nell'88 % dei tubercolosi conclamati egli trova reazione cutanea positiva e il 12 % restante è costituito da cachettici e da miliarici.

Vallée sugli animali confermò il resultato da Pirquet ottenuto sull'uomo, e negli animali tubercolosi o tubercolinizzati egli riprodusse costantemente la cutireazione; questa riuscì negativa solo negli animali in preda a cachessia. Feer su 1344 fanciulli trova quasi costante la reazione cutanea nei tubercolosi, positiva nella metà dei sospetti e nel 9 % dei clinicamente sani.

Moussu, Juncher, Morelli, Moro, con minime varianti hanno resultati simili a quelli di V. Pirquet; questi in una nuova serie di casi accuratamente osservati in vita e controllati con l'autopsia, ha potuto dividere i malati in:

1° tubercolosi miliarici 23 (di cui 9 non hanno reagito alla prova che è stata praticata negli ultimi giorni della vita);

2° soggetti tubercolosi morti senza generalizzazione 12 (in cui la prova è stata fatta negli ultimi giorni della vita 7 positivi, 5 negativi);

3° casi in cui solo l'autopsia ha dimostrato la tubercolosi (9 positivi, 4 negativi);

4° soggetti *clinicamente non tubercolosi, tutti negativi alla reazione cutanea* (l'autopsia li ha dimostrati non tubercolosi);

5° soggetti clinicamente tubercolosi tutti con reazione positiva n. 31 (l'autopsia ha confermato la diagnosi);

in un caso infine in cui la cutireazione positiva era in disaccordo con la diagnosi clinica, si trovarono all'autopsia aderenze pleuriche e linfoadenite peribronchiale.

Il V. Pirquet dopo tale statistica afferma che *reazione negativa significa assenza di lesioni tubercolari. se si eccettuino i casi di tubercolosi miliare, di cachessia specialmente quando la reazione sia praticata negli ultimi giorni di vita.*

Non credo nemmeno opportuno in tanto consenso di ricordare i dubbi espressi dal Sicard e del Descomps, da Arloing, da Engel e Baun, i quali ultimi si mostrano favorevoli all'iniezione di tubercolinica a scopo diagnostico. Messa a confronto con la indagine clinica, dunque la prova tubercolina risulta positiva nell'85-100 % di casi, negativa quasi in totalità nei clinicamente indenni da tubercolosi.

Ma alla cutireazione non tanto dalle statistiche redatte sulla base del solo controllo clinico, quanto da quelle redatte sulla base del controllo autoptico è attribuito un grande valore.

Dalle statistiche in tale senso compilate da V. Pirquet, Aronade, Lemaire, Müller, Gaughofner, si vede chiaramente come l'autopsia confermi sempre la prova cutanea tubercolinica: non sono affatto citati casi in cui alla cutireazione positiva non corrisponde una lesione tubercolare, sia pure localizzata a glandole del mediastino o del mesenterio oppure rappresentato da lasse aderenze pleuriche: il controllo autoptico conferma quanto avea la clinica digià affermato, che la reazione solo in un gruppo di casi peculiari (moribondi, miliarici, meningitici, cachettici) di tubercolosi accertate può riuscire negativa.

Volendo con poche parole sintetiche determinare il valore che alla cutireazione si può attribuire dalle ricerche finora compiute, potremo dire che la reazione cutanea riesce positiva nella maggior parte dei tubercolosi, che in una piccola per-

centuale di resultati negativi si tratta per lo più di miliarici, di meningitici, di cachettici, che ad ogni cutireazione positiva corrisponde un focolaio di tubercolosi nell'organismo. Su questi concetti ho fondato la mia fiducia in tale prova di controllo.

Oftalmoreazione. — Quasi contemporaneamente Wolf Eisner nella società medica di Berlino (3 giugno 1907) e Calmette nell'accademia delle scienze (17 giugno 1907) comunicarono come nuovo mezzo diagnostico l'instillazione di una goccia di soluzione di tubercolina nel sacco congiuntivale. Wolf Eisner servendosi di una goccia di diluizione 1:10 di tubercolina antica e Calmette d'una goccia di soluzione 1:100 di tubercolina precipitata con alcool a 95° ottenevano negl'individui tubercolosi dalle 5 ore in poi successivamente congestione dei vasi, lagrimazione, secrezione fibrinosa, talora chemosi congiuntivali; dopo 24-30 ore si attenuavano i fenomeni e verso il terzo o quarto giorno la reazione era scomparsa. Mancava reazione generale, qualche volta Wolf Eisner ebbe fenomeni generali assai attenuati.

La facilità del metodo permise subito una larga esperienza ed in tutte le forme di tubercolosi. Per citare le statistiche più importanti, Calmette su circa 1000 casi trovò non reagenti alla tubercolina i cachettici, i moribondi, talora i miliarici e i meningitici; Petit in un esame complessivo di 1863 casi trovò la reazione positiva su 740 tubercolosi accertati nel 98 %, su 185 casi sospetti nel 61 %, su 938 non tubercolosi nell'8 %; Eppenstein su 226 casi di tubercolosi accertate, positiva ebbe la reazione in 225 casi, e negativa in 76 casi di soggetti indenni da tubercolosi; Burkhardt su 276 casi nel 97 %, su 53 sospetti in 20 casi, su 219 non tubercolosi nel 14 % ebbe reazione oculare positiva. E poi Lépine, Marie, Neille, Comby, Olmer e Terray, Ferrand, Lemaire, Feliziani, Cohn, Fritz Levy, Porlezza, ecc., tutti ebbero resultati quasi concordi a quelli ottenuti dal Calmette.

Il controllo autoptico e sugli animali, è invero ancora troppo scarso: su 97 casi di oftalmoreazioni positive in 5 non fu trovata tubercolosi macroscopicamente dimostrabile, ma la ricerca accurata ha dimostrato che per potere escludere la presenza di lesione tubercolare non si può già fare affidamento solo sull'esame microscopico; è avvenuto infatti di doversi ricredere quando a tale esame si è aggiunta l'esperienza d'inoculazione d'emulsione di organi la quale ha rivelato presenza di bacilli specifici atti a riprodurre la tubercolosi sperimentale; l'opposizione alla specificità della prova è ancora troppo scarsa e sospetta.

Non accenno neppure alle scarse statistiche di qualche autore che solo in base all'esame clinico ha messo in dubbio la specificità dell'oftalmoreazione; mi piace solo qui ricordare le conclusioni alle quali giungono Irr e Claude dopo coscienziose esperienze controllate dall'inoculazione sottocutanea di tubercolina e dall'autopsia: « La positività è segno di lesione tubercolare dovunque essa sia, la negatività non è sempre segno che un focolaio tubercolare manchi »; a tali conclusioni io mi associo per la mia esperienza su tale prova.

Se tra cuti ed oftalmoreazione si volesse fare un confronto si troverebbe una certa discordanza di pareri e di preferenze tra i vari autori, alla quale non sono estranei la differenza di scuola, qualche incidente doloroso capitato in seguito alla istillazione di tubercolina nel sacco congiuntivale di occhio non sano, e la varietà di resultati che, in rari individui, si ha con la cuti e con l'oftalmoreazione.

Innanzi tutto dopo l'anatema lanciato contro l'oftalmoreazione da qualche autore (Schrumpf, ecc.), io posso affermare sulla testimonianza dei più ed in base alla mia esperienza personale (circa 500 prove praticate negli ospedali di Roma) che nè la cuti nè l'oftalmoreazione presentano alcun serio inconveniente. La cutireazione non mi ha mai dato il menomo segno di reazione infiammatoria diversa da quella tubercolinica, usando naturalmente le norme di asepsi ormai familiari a qualunque medico; l'oftalmoreazione non mi ha dato mai seri inconvenienti, avendo cura di scegliere soggetti con occhi sani, che mai avevano sofferto di malattie oculari: L'unico incidente, di poco momento nella pratica ospitaliera, è stato una certa persistenza della reazione congiuntivale che in alcuni casi è durata fino ad un mese, ma che poi è scomparsa senza lasciare traccia alcuna. Dopo vari tentativi ho dato la preferenza per le mie ricerche ad una soluzione 1 % di tubercolina precipitata con alcool a 95° (tubercolina Test); di tale diluizione io mi servo con vantaggio sia per le cuti sia per l'oftalmoreazione.

Per la tecnica della cutireazione, dopo aver lavato accuratamente la pelle della regione deltoidea con etere, e dopo aver sterilizzata la penna di vaccino alla fiamma, io soglio praticare la prima scarificazione che mi deve servire da controllo, nella forma di piccola grata (3 linee orizzontali e tre longitudinali, in maniera che non si abbia la fuoriuscita di sangue, poi a 10 cmc. circa di distanza dopo aver fatto cadere una goccia della soluzione di tubercolina, pratico attraverso la goccia stessa una scarificazione simile alla precedente; lascio asciugare e ricopro la parte con tampone sterile fissato con un giro di fascia onde evitare che lo strofinìo della camicia possa trasportare tracce di tubercolina da una scarificazione all'altra.

Per l'oftalmoreazione, dopo un esame scrupoloso dell'occhio, invito il paziente a guardare verso l'esterno, abbasso la palpebra inferiore e lascio cadere nella parte interna del sacco congiuntivale una goccia di tubercolina; mantengo le palpebre divaricate per qualche secondo e quindi raccomando al paziente di asciugarsi legermente con un tamponcino di garza, che lascio a sua disposizione, se dovesse l'occhio lagrimare.

A reazione congiuntivale avvenuta non uso mai protezione dell'occhio, che può impedire il deflusso della secrezione talora abbondante; al più, se il paziente avverte senso di fastidio molesto o se la reazione si prolunga troppo, faccio uso del collirio cocaino-adrenalinico o di docce calde.

Alcuni autori come conclusione di studî comparati tra le reazioni locali alla tubercolina, prescindendo da pericoli, e solo tenendo conto della sicurezza del resultato, si dimostrano favorevoli all'oftalmo, altri alla cutireazione; senza preoccuparmi delle ragioni teoriche che esorbiterebbero dal mio compito, in base alla mia esperienza posso dire che raramente la cute e la congiuntiva non reagiscono ugualmente alla tubercolina. Esistono però indubbiamente ragioni locali che talora valgono a spiegare la differenza di risultato: tra le mie indagini, p. es., io posso citare un caso abbastanza dimostrativo. In una donna degente al IX padiglione al Policlinico, a me è stato dato di riscontrare un fatto che al Luzzatti era capitato nelle sue ricerche sui bambini. In questa inferma convalescente d'infezione tifosa che si lamentava di dolori alla spalla sinistra e che all'esame obbiettivo presentava respiro aspro e rumore di scricchiolìo inspiratorio nell'apice sinistro la cutireazione

fu nettamente positiva, l'oftalmoreazione fino al 2° giorno sembrava negativa. Però la paziente cominciò ad accusare senso di bruciore nell'angolo interno dell'occhio; potei notare a un esame comparativo che la caruncola lagrimale dell'occhio, in cui era stata instillata la tubercolina, sul principio divenne modicamente arrossata, poi più intensamente ed accompagnata da lagrimazione; poi l'arrossamento più lieve e più mite la lagrimazione fino alla totale scomparsa: la reazione poteva essere considerata come l'espressione di un'oftalmoreazione positiva, sebbene *parziale*.

Oltre a cause locali anatomiche (deflusso della tubercolina attraverso il canale lagrimale, lagrimazione abbondante che diluisce ed elimina la tubercolina), esistono con ogni probabilità ragioni peculiari di sensibilità varia, che per ora sfuggono alla nostra indagine.

Dato il concetto della specificità delle prove locali alla tubercolina, la via migliore da seguire è quella di praticare contemporaneamente cuti ed oftalmoreazione e tale via io ho seguito nei casi in cui mi è stato possibile, per la suscettibilità dei pazienti e sovratutto per le condizioni dell'occhio.

Ho considerato come *tubercolosi accertati* quelli in cui la ricerca clinica e le prove biologiche o il controllo microscopico ed autoptico si trovavano d'accordo; ho considerato come *sospetti* quelli nei quali l'esame clinico, spesso avvalorato dalla prova tubercolinica, dava buoni argomenti per la diagnosi, come *indenni* da affezione tubercolare quelli in cui la prova alla tubercolina era negativa, e l'esame clinico più scrupoloso non forniva neppure sospetto di tubercolosi.

Su questo materiale così accuratamente preparato ho praticato la reazione d'attivazione del veleno di Cobra.

Cobrareazione. — L'idea d'una reazione emolitica specifica col veleno di Cobra, attivato dai sieri di tubercolosi, prende le mosse dalle vedute del Kyes, Hann, Sachy, Nogouchi sul principio attivante il veleno di Cobra. Se in vitro si aggiunge ad una soluzione di veleno di Cobra (1 cmc. di soluzione 1: 10000) un'emulsione di corpuscoli rossi (5 %) di cavallo lavati, non si ottiene emolisi, ma se a tale miscela si aggiunge una piccola quantità di lecitina, l'emolisi avviene dopo pochi minuti. L'emolisi avviene pure sostituendo alla soluzione di lecitina piccole quantità di sieri contenenti lecitina e riscaldati per mezz'ora a 55°-58°. In una lunga serie di lavori il Kyes ha sostenuto che la lecitina è il principio attivo che conferisce ad alcuni sieri la proprietà di attivare il veleno di Cobra. Calmette, Massol e Breton osservarono che i bacilli tubercolari possiedono un'affinità particolare per la lecitina; l'emolisi infatti è inibita, se alla miscela veleno di Cobra e lecitina si aggiunge un'emulsione di bacilli tubercolari.

Dalle prime esperienze del Kyes dimostranti le proprietà attivanti dei sieri contenenti lecitina e dalle proprietà lecitinofile dei bacilli tubercolari, gli stessi AA. furono indotti a studiare il comportamento dei sieri d'animali e d'uomini sani e tubercolosi, mescolati al cobraveleno. Essi giunsero alle seguenti conclusioni:

1° I sieri contenenti lecitina, riscaldati a 58°, attivano il potere emolitico del veleno di Cobra sulle emazie lavate di cavallo, ma la lecitina può essere deviata sia dai bacilli tubercolari sia da soluzioni di tubercolina, preparata a freddo.

2° I sieri d'uomo e d'animale tubercoloso, purchè non siano cachettici, contengono quantità importanti di lecitina rivelabili con la reazione di attivazione del

veleno di Cobra, mentre il siero d'uomo o d'animale della stessa specie non la contengono e si dimostrano inattivi.

3° Anche i sieri dei sifilitici contengono lecitina e quindi sono attivanti, ma la lecitina non può essere deviata dal bacillo di Koch.

Il controllo sperimentale in animali portò gli stessi autori a concludere che gli animali inoculati con bacillo di Koch per via venosa, danno siero attivante il veleno di Cobra; però la scarica di lecitina, come essi si esprimono, avviene dopo il periodo febbrile, e solo durante l'apiressia è possibile dimostrare le proprietà attivanti dei sieri; anche l'osservazione nei bovini affetti da tubercolosi dimostrò che la sostanza lecitinofila si trova nel siero durante l'apiressia, scompare nella febbre e nei cachettici. Il sangue dei bovini sani non contiene lecitina.

L'osservazione del Calmette, Massol e Breton si porta in seguito sui pazienti affetti da tubercolosi o da altra malattia; 103 sieri umani di differente origine hanno servito alle loro esperienze; la reazione col veleno di Cobra è stata confrontata col fenomeno di deviazione del complemento (Bordet-Gengou). Dei 103 casi 27 erano tubercolosi o sospetti, 25 sani od affetti da malattie non tubercolari. Sui 77 tubercolosi o sospetti

45 hanno cobrareazione positiva — 29 cobrareazione e Bordet-Gengou positiva
55 Bordet-Gengou positiva — 6 id. id. negativa.

E comparando l'esito della reazione allo stadio delle malattie essi trovano che mentre i tubercolosi al 1° stadio il 76 % hanno la reazione di Cobra positiva e il 40 % la reazione degli anticorpi, nel 3° stadio il 70 % dà la reazione del Cobra e il 96 % la reazione degli anticorpi. Ne inducono che la cobra-reazione può avere grande valore per svelare le forme latenti di tubercolosi.

Su 26 sani 18 hanno la cobrareazione negativa
8 Id. Id. positiva
24 Bordet-Gengou negativa; 2 Bordet-Gengou positiva.

Il Calmette pone la reazione del Cobra ad un posto d'onore come mezzo atto a disvelare la tubercolosi latente od occulta. Egli così formula le sue idee in proposito: « Sieri di specie suscettiva di contrarre la tubercolosi non hanno mai proprietà attivante sul cobraveleno, quando i sieri provengano da individui che non hanno tubercolosi; lo hanno se invece il siero proviene da organismi tubercolotici; esso attiva il veleno di Cobra e lo rende emolitico.

Al contrario il siero di coniglio, di cane, di ratto, di pecora non è capace di attivare il veleno di Cobra in quanto che queste specie sono relativamente immuni. Emulsioni di bacilli tubercolari e soluzioni di tubercolina impediscono l'emolisi: la reazione manca nella febbre e nella cachessia. La presenza di azione attivante significa anche precocemente presenza di infezione tubercolare, la sua assenza coincide con la febbre o con l'aggravamento della malattia ». Egli non accenna più in questi ultimi lavori all'azione attivante dei sieri di sifilitici.

La tecnica usata dal Calmette è la seguente:

cmc. 0.50 del siero da esaminare riscaldato a 58° per mezz'ora
cmc. 0.50 di soluzione di cobraveleno 1:5000;
cmc. 1 di sospensione di emazie di cavallo 5 %.

Si riporta la miscela con soluzione fisiologica a 3 cmc., si agita e si tiene a temperatura ambiente; l'osservazione utile decorre dalle ore 2 alle ore 4.

Dopo i lavori del Calmette (1907-1908) la letteratura sull'argomento è assai

scarsa: Szabòky di Budapest ha controllato per primo il nuovo metodo di Calmette; la sua esperienza invero è troppo scarsa, e con una certa riserva devono accettarsi le sue conclusioni: egli esamina il siero di 22 malati di cui 13 affetti da tubercolosi, 9 non tubercolosi. I 13 malati divide a seconda delle gravità della lesione in 3 categorie: malati del 1°, del 2° e del 3° stadio. Trova in tutti quelli del 1° e 2° stadio la reazione positiva, in quelli del 3° stadio la reazione è positiva nel 75 % di casi. Fra i non tubercolosi trova uno solo con reazione positiva. Conclude che la cobrarezione ha per la diagnosi di tubercolosi valore superiore alla deviazione del complemento. Ma il contributo del Sabòky è invero troppo scarso, perchè si possa giungere ad una statistica e ad emettere un giudizio di confronto.

Neubauer e Seiffert hanno su 160 buoi ricercato se il fenomeno dell'attivazione del veleno di Cobra potesse servire come mezzo di accertamento della diagnosi negli animali. Su 81 casi che si dimostrarono indenni da tubercolosi 44 diedero resultato positivo, 37 reazione negativa. Su 69 che all'autopsia si riconobbero come tubercolosi, 59 volte il risultato fu positivo, 10 volte negativo. Per essi « la reazione in senso positivo non è prova sicura dell'esistenza della tubercolosi, ma in un animale sospetto la reazione positiva, con sufficiente sicurezza parla per l'esistenza della tubercolosi ». Conclusione assai ottimista, che non può non meravigliare a chi consideri i 44 casi positivi e i 37 negativi su 81 casi all'autopsia ritrovati sicuramente indenni da tubercolosi.

Anche il Beyer riporta una statistica di 128 casi: egli trova che sebbene nella maggior parte dei tubercolosi la reazione sia positiva, non si può parlare di una reazione con valore diagnostico specifico. Il siero dei bevitori e dei cirrotici ha presentato sempre cobrareazione positiva, e l'A. crede che l'azione dell'alcool si sommi a quella del lipoide nell'attivazione del veleno.

Nel gennaio di quest'anno in un ultimo lavoro sull'argomento il Pekanovick riporta il risultato di 100 osservazioni. Egli ha esaminato 62 sieri di tubercolosi accanto a 38 sieri di indenni. Tra i primi trova una media di 87 %, tra gl'indenni in media del 27.8 % di reazioni positive; i 62 tubercolosi sono da lui così divisi:

di 37 al 1° stadio, 33 positivi; di 20 al 2°, 18 positivi; di 5 al 3°, 3 positivi.

Su tali dati l'A. vuole ad ogni costo ricavare una percentuale e dai 5 casi esaminati conclude che « nei tubercolosi al terzo stadio la reazione è positiva nel 69 % »!

Non giunge nelle conclusioni all'entusiasmo del Szabòky, crede però la cobrareazione può costituire uno dei mezzi d'indagine ma non l'unico per rivelare la tubercolosi.

Tra le affermazioni ottimiste del Calmette e del Szabòky sorgono dunque note un po' discordanti non tanto nella percentuale delle reazioni positive fra i tubercolosi, quanto sulla specificità della reazione. A chi avesse voluto portare un nuovo contributo per determinare il valore diagnostico della reazione sull'uomo s'imponeva l'obbligo di sciogliere definitivamente il dubbio della specificità, oltre che di aggiungere nuova esperienza ai dati statistici già ottenuti: specificità da una parte, percentuale dei casi positivi dall'altra, sono i due fattori su cui si fonda il valore del metodo.

I sieri, di cui mi sono servito per le mie ricerche, provenivano da pazienti ricoverati negli Ospedali Riuniti di Roma e precisamente nell'ospedale di San Giovanni in piccola parte (IV Reparto, diretto dal prof. Capparoni), nel Policlinico (IX Padiglione, diretto dal prof. G. Bastianelli) nella maggior parte; sezioni nelle

quali io prestavo il mio servizio ospitaliero. La scelta è caduta: 1° su ammalati di tubercolosi su cui nessun dubbio, per il corredo di sintomi clinici, poteva cadere; 2° su molti casi in cui l'esame clinico e la prova tubercolinica potevano escludere lesioni tubercolari; 3° su pochi individui sospetti; di proposito ho preferito volgere lo mia ricerca su individui ammalati di malattie comuni (malaria, polmonite, tifo, ecc).

Ho tenuto conto oltre che delle lesioni, dello stato generale di nutrizione e di sanguificazione, della temperatura che i pazienti raggiungono nel momento del prelevamento del sangue. Con siringa Tursini sterile, da una delle vene del braccio ricavavo 4 o 5 cmc. di sangue, che raccoglievo in una provetta sterile. Lasciavo separare in ghiacciaia il siero dal cruore ed aspiravo con pipetta capillare il siero; a bagnomaria a 58° inattivavo per mezz'ora il siero, questo era così pronto per la prova. Nei primi esperimenti io mi sono studiato di eseguire le ricerche sempre nelle prime 24 ore del prelevamento dei sieri, ma quando ho potuto dimostrare, con ripetute prove di controllo, che si poteva conservare in frigore il siero con tutte le sue proprietà fin per un mese, per comodità d'esperienza, ho atteso talora anche varî giorni. Mi sono d'ordinario servito di emazie di cavallo, come il Calmette consiglia, lavate 4 volte in soluzione fisiologica, in sospensione al 5 % di soluzione del 0.91 % di Cl Na. Ho voluto provare però l'azione emolitica del veleno attivato su corpuscoli rossi di altra provenienza (uomo, coniglio, pecora, maiale). Il veleno di Cobra di cui mi sono servito è stato inviato dal prof. Calmette di Lilla: è una polvere bianco-giallastra che ben conserva le proprietà tossiche ed emolitiche del veleno fresco, da cui è estratto per condensazione ed essiccamento nel vuoto.

Le quantità da me usate per la reazione sono state varie: ho tentato 0.20, 0.40, 0.50 di siero; di soluzioni 1 : 10,000, 1 : 5000, 1 : 1000 di veleno 1 cmc., ho usato sempre 1 cmc. di sospensione 5 % d'emazie lavate: la formula che più si presta alla riuscita della reazione è la seguente: Siero in esame: 0.50 cmc.; veleno di Cobra 1 cmc. di soluzione 1 : 10,000; corpuscoli rossi di cavallo 1 cmc. di sospensione 5 % in soluzione ClNa 0.91 %; si riporta il volume a 3 cmc.

La reazione si ha a temperatura ambiente in mezz'ora, non più tardi di un'ora

Ogni prova di ciascun siero era accompagnata da una prova di controllo, per dimostrare che il siero per sè non era emolitico (0.50 siero, 1 cmc. di emazie 5 %; 1.50 cmc. di soluzione fisiologica), ogni serie di esperienze portava i due controlli del veleno e delle emazie; ogni risultato quindi s'intende positivo o negativo sempre confrontato allo stato del controllo. Spesso l'osservazione si prolungava per 24 ore, per 2 giorni; la reazione d'ordinario si compie dopo mezz'ora; non ho tenuto conto delle tracce di emolisi che sono comparse con grande ritardo. Le esperienze sono state condotte nell'Istituto d'Igiene di Roma, e devo ringraziare il prof. De Blasi e il dott. Sampietro che mi furono sapienti guide. Nel riportare le mie osservazioni ho cercato in un modo riassuntivo di presentare il quadro della malattia e dello stato generale dei malati, della temperatura, evitando cosí la lungaggine di minuziosi esami obbiettivi.

Le temperature riportate si riferiscono al giorno in cui ho praticato cuti ed oftalmoreazione ed ho prelevato il campione di sangue: ho creduto necessario tener conto della temperatura che per il Calmette è condizione essenziale per la riuscita della reazione.

Num. progress.	Nome	Età	Diagnosi clinica	Temperatura
				Tubercolosi
1	P... Serafina . .	21 anni	Esiti di pleurite essudativa specifica	apiretica
2	T... Clelia . . .	14 »	Broncoalveolite apice sinistro specifica . . .	37°.3 (serotina)
3	M... Lucia . . .	13 »	Id. id. . . .	apiretica
4	M... Aurelia . .	24 »	Broncopolmonite lobo superiore S. specifica .	37°.5-39°
5	S... Elvira . . .	10 »	Linfoadeniti sottomascellare e laterocervicali tubercolari	apiretica
6	R... Santa . . .	19 »	Broncoalveolite apice destro	37°-37°.4
7	R... Ada	14 »	Broncoalveolite apicale bilaterale.	37°-37°.5
8	L... Anna. . . .	18 »	Pott lombare	36°-37°.3
9	V... Giulia . . .	15 »	Broncoalveolite specifica bilaterale degli apici	36°-37°.7
10	V... Francesco .	27 »	Esiti di pleurite sinistra specifica	apiretico
11	T... Michele . .	47 »	Tubercolosi miliare	38°-39°.5
12	L... Alessandro .	16 »	Polisierosite specifica	36°.5
13	R... Amato. . .	47 »	Tubercolosi miliare	38°-40°
14	B... Teresa. . .	15 »	Peritonite tubercolare sierosa	apiretica
15	C... Florinda . .	17 »	Pleurite essudativa sinistra post-morbillosa. Tubercolosi ulcerosa polmonare	38°.2-39°.1

Stato generale (nutrizione e sanguificazione)	Oftalmoreazione (esito, qualità e durata)	Cutireazione (esito, qualità e durata)	Cobrareazione esito e varietà delle emazie adoperate
accertati.			
buono	+ media 5 giorni	....	negativa { coniglio. cavallo.
scaduto	+ media 15 giorni	....	negativa { bue. cavallo.
id.	+ lieve	....	negativa { bue. coniglio. cavallo.
scaduto, anemia grave	+ intensa 3 giorni	....	negativa { bue. coniglio. cavallo.
discreto	+ intensa 5 giorni	....	negativa { bue. coniglio. cavallo.
id.	+ media 6 giorni	....	negativa { coniglio. +. . . { cavallo.
id.	+ media 7 giorni	....	negativa - cavallo (ripetuta tre volte in varî periodi).
scaduto	+ intensa 9 giorni	....	negativa { coniglio. cavallo.
buono	+ media 4 giorni	....	negativa - cavallo (quattro volte ripetuta).
scaduto	negativa	....	negativa.
buono	....	....	+ intensa - cavallo (ripetuta a distanza di un mese con lo stesso risultato).
scaduto	+ media 4 giorni	....	negativa - cavallo (diviene positiva dopo 24 ore).
id.	....	....	+ intensa - cavallo.
discreto	+ media 16 giorni	....	id. id.
assai scaduto	+ media 3 giorni	....	id. id.

Segue **Tuberco**

Num. progress.	Nome	Età	Diagnosi clinica	Temperatura
16	D... F... Adele.	20 anni	Esiti di ascesso freddo del braccio, febbre tubercolare	36°-37°.7
17	P... Adolfo . . .	20 »	Broncoalveolite apice sinistro	37°.2
18	C... Raffaele . .	18 »	Esiti di linfoadenite cervicale tubercolare, febbre tubercolare	36°.5-38°
19	C... Nunzio. . .	38 »	Tubercolosi polmonare ulcerosa, pleurite destra, peritonite fibrocaseosa	37°.2-38°
20	C... Nunziata. .	50 »	Ascesso retromastoideo da carie dell'occipitale	37°-38°
21	C. Teresa	27 »	Polisierosite. Tubercolosi incipiente apice sinistro	36°-37°.3
22	B... Carlo . . .	21 »	Ozena. Bronchite apicale.	apiretico
23	C... Sisto. . . .	23 »	Tubercolosi polmonare ulcerosa	36°.2-37°.6
24	P... Giuseppe. .	20 »	Polisierosite specifica	37°-37°.4
25	M... Rocco . . .	24 »	Tubercolosi ulcerosa. Laringite tubercolare.	36°-38°
26	V... Cherubina .	40 »	Broncopolmonite tubercolare.	37°.1-37°.5
27	B... Duilia . . .	18 »	Broncoalveolite specifica apicale	36°-37°.5
28	S... Ines	17 »	Clorosi. Broncoalveolite apice sinistro . . .	36°-37°.2
29	M... Caterina. .	27 »	Tubercolosi ulcerosa lobo superiore sinistro .	37°.7-38°
30	T... Maria . . .	25 »	Polisierosite. Broncoalveolite bilaterale degli apici.	36°-38°
31	M... Giovanni. .	27 »	Emottisi. Broncoalveolite apice sinistro . .	37°.3-38°
32	M... Siseo . . .	27 »	Pleurite emorragica sinistra specifica . . .	apiretico
33	L... Valeria . .	23 »	Emottisi. Broncoalveolite bilaterale	apiretica
34	S... Carolina . .	23 »	Tubercolosi polmonare ulcerosa. Pleurite essudativa bilaterale. Peritonite tubercolare, Tracoma. Nefrite cronica	37°-38°.5
35	B... Ida	23 »	Pleurite specifica essudativa destra.	apiretica

Stato generale (nutrizione e sanguificazione)	Oftalmoreazione (esito, qualità e durata)	Cutireazione (esito, qualità e durata)	Cobrareazione esito e varietà delle emazie adoperate
losi accertati.			
buono	+ intensa 23 giorni	....	+ intensa - cavallo.
id.	+ media 3 giorni	....	negativa - cavallo.
id.	+ media 12 giorni	....	id. id.
grave	+ intensa 2 giorni	....	+ media - cavallo.
buono	+ intensa 17 giorni	....	negativa - cavallo.
scaduto	negativa	negativa	negativo - cavallo (in questo soggetto le condizioni generali e locali del polmone si sono rapidamente aggravate).
discreto	+ media 8 giorni	+ media 10 giorni	+ lieve - cavallo.
scaduto	+ media 7 giorni	+ media 25 giorni	+ intensa - cavallo.
id.	+ intensa 4 giorni	+	negativa - cavallo.
id.	+ intensa 7 giorni	+ media 12 giorni	+ media - cavallo.
id.	+ media 3 giorni	....	negativa.
discreto	+ intensa 7 giorni	+ intensa 15 giorni	+ media - cavallo.
id.	+ media 8 giorni	+ media	+ id. id.
scaduto	+ intensa 6 giorni	+ media	+ id. id.
id.	+ intensa 2 giorni	+ media 5 giorni	negativa - cavallo.
buono	+ intensa 6 giorni	+ media 18 giorni	id. id.
id.	+ intensa 19 giorni	+ media	id. id.
scaduto	negativa	+ media	id. id.
id.	....	negativa	+ intensa id.
buono	negativa	+ media	negativa.

Num. progress.	Nome	Età	Diagnosi clinica	Temperatura
				Tubercolo
1	A... Vincenzo. .	32 anni	Sclerosi a placche. Eredo-tubercolosi. . . .	apiretico
2	S... Giulia . . .	50 »	Setticemia. Linfoadeniti pregresse latero-cervicali da bambino	38°. 5-39°. 9
3	P... Luca . . .	50 »	Alcoolismo. Lues. Terzana primaverile 12 anni fa pleurite essudativa	apiretico
4	C... Giovanni. .	30 »	Malaria cronica. Incipiente broncoalveolite apice sinistro	apiretico
5	C... Giuseppina.	22 »	Febbre tubercolare? Tutti gli esami del sangue per le comuni infezioni sono negativi	36°-37°. 3
6	T... Orsolina . .	19 »	Malaria pregressa. Gravidanza al 3° mese. Scricchiolio inspiratorio sull'apice sinistro	apiretica
7	A... Vito. . . .	38 »	Malaria cronica. Bronchite acuta. Rimane di questa una localizzazione evidente negli apici, mentre nel resto dell'ambito toracico ogni fatto catarrale scompare	apiretico
8	M... Antonietta	27 »	Nefralgia ematurica. Eredo-tubercolosi . .	36°-37°. 4
9	F... Piacenza. .	22 »	Convalescente d'infezione tifosa. Pregressa linfoadenite latero-cervicale. Ipofonesi apice sinistro	37°. 37°. 7
10	P... Angelo. . .	49 »	Eredo-tubercolosi. Nefrite cronica albuminurica semplice. Lipomatosi	36°-37°. 3
11	R... Primo . . .	41 »	Meningite luetica. Linfoadenite latero-cervicale tubercolare?	37°-38°
12	B... Ludovico .	35 »	Ematomielia lombare. Bronchite lobo superiore sinistro.	apiretica

Num. progress.	Nome	Età	Diagnosi clinica	Temperatura
				Clinicamente inden
1	N... Concetta. .	50 anni	Uremia. Nefrite cronica	apiretica
2	B... Rosa . . .	...	Senilità. Arteriosclerosi. Rammollimenti cerebrali	apiretica
3	G... Elena . . .	40 anni	Nefrite acuta. Angina follicolare	apiretica
4	P... Luisa . . .	64 »	Emiparesi destra da emorragia pericapsulare	apiretica
5	M... Celeste . .	24 »	Gravidanza ottavo mese.	apiretica
6	M... Gina . . .	31 »	Gravidanza quinto mese. Lues con manifestazioni secondarie	apiretica
7	R... Carolina . .	37 »	Terzana primaverile	apiretica
8	V... Adelaide. .	63 »	Nefrite cronica riacutizzata	apiretica
9	M... Rosa . . .	57 »	Arteriosclerosi. Aneurisma dell'aorta. Uremia cronica. Glicosuria	apiretica
10	M... Maria . . .	21 »	Porpora	38°-38°.5
11	M... Linda . . .	20 »	Eredità tubercolare. L'E. O. è completamente negativo	apiretica
12	F... Lucia . . .	15 »	Porpora recidivante	36°-37°.8
13	B... Lorenzo . .	18 »	Polmonite crupale lobo superiore destro . .	39°
14	P... Domenica .	29 »	Polmonite crupale lobo superiore sinistro .	39°-40°
15	M... Giovanni .	37 »	Mielite trasversa infettiva. Vasto decubito sacrale	36°-39°
16	O... Angelina. .	20 »	Enterocolite febbrile.	apiretica

Stato generale (nutrizione e sanguificazione)	Oftalmoreazione (esito, qualità e durata)	Cutireazione (esito, qualità e durata)	Cobrareazione esito e varietà delle emazie adoperate

ni da tubercolosi.

Stato generale	Oftalmoreazione	Cutireazione	Cobrareazione
scaduto	negativa	....	+ intensa { umane. bue. coniglio. cavallo.
discreto	....	....	negativa.
buono	negativa	....	+ media { umane. cavallo.
id.	id.	....	negativa { umane. cavallo.
id.	id.	....	+ media { coniglio. cavallo.
id.	id.	....	+ intensa { coniglio. cavallo.
id.	id.	....	negativo { coniglio. cavallo.
scaduto	....	....	{ negativa - coniglio. incerta - cavallo.
id.	negativa	....	negativa / + . . . { coniglio. cavallo (sia con 0.20 di siero che con 0.50).
discreto	id.	....	+ intensa { coniglio. cavallo.
buono	id.	negativa	negativa - cavallo.
scaduto	id.	id.	+ assai intensa - cavallo.
buono	id.	id.	negativa - cavallo.
id.	id.	....	+ assai intensa - cavallo.
scaduto	id,	....	+ assai intensa - cavallo.
buono	id.	....	negativa (dopo 10 h. emolisi) - cavallo

Segue **Clinicamente in**

Num. progress.	Nome	Età	Diagnosi clinica	Temperatura
17	T... Matilde . .	45 anni	Uremia grave	apiretica
18	C... Enrico . . .	23 »	Meningite cerebro-spinale epidemica	37°.5-38°
19	B... Lina. . . .	22 »	Istero-epilessia.	apiretica
20	T... Antonia . .	24 »	Polmonite crupale lobo inferiore sinistro . .	39°.6
21	Tr... Severina. .	60 »	Polmonite crupale lobo superiore destro con risoluzione ritardata	apiretica
22	Pa... Amedeo. .	27 »	Polmonite crupale base destra	apiretico
23	R... Andrea . .	45 »	Pachimeningite luetica.	apiretico
24	M... Francesco .	61 »	Rammollimento cerebrale	apiretico
25	Sc... Maria . . .	10 »	Terzana estiva	apiretica
26	M... Teodora . .	23 »	Durante l'allattamento dolori toracici. Nulla all'E. O.	apiretica
27	Ma... Nicola . .	22 »	Terzana primaverile	apiretico
28	R... Enrico. . .	37 »	Insufficienza aortica e mitralica da endocardite in atto	37°-38°.5
29	T... Aristide . .	29 »	Lues (gomma del frontale	apiretico
30	T... Giosafatte .	50 »	Cirrosi epatica. Angiocolecistite	36°-38°.5
31	Pr. Franco . . .	20 »	Ascesso appendicolare	36°-38°.3
32	L... Ettore . . .	40 »	Eritema polimorfo.	38°-39°.6
33	G... Renato . .	19 »	Eredità tubercolare. Terzana primaverile. .	apiretico
34	G... Vincenzo .	22 »	Terzana primaverile	apiretico
35	Va... Anna . . .	44 »	Id. id.	apiretica
36	Le... Giovanni .	19 »	Id. id.	39°

denni da tubercolosi.

Stato generale (nutrizione e sanguificazione)	Oftalmoreazione (esito, qualità e durata)	Cutireazione (esito, qualità e durata)	Cobrareazione esito varietà delle emazie adoperate
buono	....	negativa	+ media - cavallo.
scaduto	negativa	....	+ media - cavallo (con quantità di siero 0.20, 0.40, 0.50).
buono	id.	negativa	+ media - cavallo.
id.	id.	....	+ media id.
scaduto	id.	....	+ media - cavallo (ripetuta 2 volte a distanza di 14 giorni).
buono	+ ritardata dopo 2 giorni (intensa)	....	+ intensa - cavallo.
id.	negativa	negativa	id. id.
discreto	id.	....	+ media - cavallo.
buono	id.	....	negativa.
scaduto	id.	negativa	+ intensa (due volte a distanza di 8 giorni).
buono	id.	id.	negativa - cavallo.
scaduto	id.	id.	+ intensa - cavallo.
buono	id.	id.	negativa.
scaduto	id.	....	id.
assai scaduto	id.	....	id.
buono	id.	negativa	27 giugno incerta - 8 luglio + media cavallo.
un po' scaduto	id.	....	negativa (27 giugno-15 luglio) - cavallo.
ottimo	id.	negativa	+ intensa - cavallo.
buono	id.	....	id. id.
ottimo	....	....	+ assai intensa - cavallo.

Segue **Clinicamente in**

Num. progress.	Nome	Età	Diagnosi clinica	Temperatura
37	C... Pasquale . .	24 anni	Terzana primaverile ed infezione tifosa. (Parassiti malarici nel sangue - sierodiagnosi tifica positiva).	38°
38	S... Nazzareno .	18 »	Malaria cronica	apiretica
39	V... Emma. . .	16 »	Anemia costituzionale	id.
40	C... Domenica .	69 »	Uremia cronica. Anemia grave.	id.
41	M... Matilde . .	50 »	Tabe	id.
42	T... Iolanda . .	44 »	Malaria cronica. Tifo in atto (1° settenario).	39°.2
43	F... Marianna .	32 »	Cirrosi epatica volgare. Anemia	apiretica
44	S... Enrico . . .	46 »	Enterocolite acuta.	id.
45	P... Nicola . . .	60 »	Alcoolismo. Cirrosi epatica. Insufficienza epatica acuta	id.
46	G... Giuseppe. .	47 »	Malaria cronica e in atto. (Terzana estiva).	39°
47	C... Giacomo .	17 »	Terzana estiva	38°
48	B... Rosina. . .	35 »	Stenosi mitralica esito di endocardite. Isterismo	apiretica
49	C... Angela. . .	42 »	Stenosi pilorica da ulcera pregressa dello stomaco	id.
50	D... P... Carolina.	72 »	Polisarcia, arteriosclerosi, diabete	id.
51	A... Giulio . . .	29 »	Pleurite purulenta clinicamente primitiva .	38°.2-38°.8
52	B... Rosina. . .	29 »	Annessite sinistra	apiretica
53	D... Enrico . . .	38 »	Alcoolismo. Insufficienza della mitrale . . .	id.
54	T... Gustavo . .	30 »	Malaria cronica. Infezione tifosa in atto . .	39°
55	P... Alfredo. . .	19 »	Terzana primaverile	apiretico
56	T... Concetta. .	20 »	Gravidanza al terzo mese, lieve enterite . .	id.

Stato generale (nutrizione e sanguificazione)	Oftalmoreazione (esito, qualità e durata)	Cutireazione (esito, qualità e durata)	Cobrareazione esito e varietà delle emazie adoperate

denni da tubercolosi.

Stato generale (nutrizione e sanguificazione)	Oftalmoreazione (esito, qualità e durata)	Cutireazione (esito, qualità e durata)	Cobrareazione esito e varietà delle emazie adoperate
...	negativa	negativa	negativa - cavallo.
scaduto	id.	id.	id. id.
discreto	id.	id.	id. id.
assai scaduto	id.	id.	id. id.
buono	id.	id.	id. id.
id.	id.	id.	+ intensa - cavallo.
scaduto	id.	id.	negativa - cavallo.
id.	id.	id.	id. id.
id.	id.	....	+ intensa - cavallo (il sangue prelevato 3 giorni prima dell'obitus).
discreto	id.	negativa	+ intensa.
ottimo	id.	id.	id.
buono	....	id.	negativa.
scaduto	negativa	id.	id.
...	id.	id.	id.
buono	id.	id.	negativa - cavallo.
ottimo	id.	id.	id. id.
scaduto	....	id.	± media - cavallo.
id.	negativa	id.	negativa.
buono	id.	id.	id.
id.	id.	id.	+ intensa cavallo.

In un quadro sintetico riassumo i risultati ottenuti:

Tav. I.

Casi osservati	Oftalmoreaz. o cutireazione		Cobrareazione		Annotazioni
	+	—	+	—	
Non tubercolosi 56	0	54	29	27	In due pazienti non fu praticata nè cuti nè oftalmoreazione.
Tubercolosi sospetti 12	11	1	4	8	In un caso l'oftalmo + la cuti- ; in un altro l'inverso.
Tubercolosi accert. 35	30	3	14	21	In due casi non fu praticata nè cuti nè oftalmoreaz. (tuberc. miliare) In un caso cuti ed oft. negative, in un altro cut. + oft. —

In un secondo quadro riassumo i resultati ottenuti, considerati rispetto alla temperatura, presa nel momento in cui era prelevato il campione del sangue per la prova emolitica:

Tav. II.

Apiretici n. 74 — Cobrareazione	+ 32 — 42
Febbrili n. 29 — Cobrareazione	+ 21 — 8

In una terza tavola metto in evidenza la malattia, la febbre, il resultato della prova emolitica:

Tav. III.

Tubercolosi	apiretici 23	Cobrareazione . + = 10 Cobrareazione . — = 13
	febbrili 12	Cobrareazione . + = 9 Cobrareazione . — = 3
Sospetti tubercolosi . .	apiretici 11	Cobrareazione + 3 Cobrareazione . — 8
	febbrili 1	Cobrareazione . + = 1
Non tubercolosi	apiretici 40	Cobrareazione . + = 19 Cobrareazione . — = 21
	febbrili 16	Cobrareazione . + = 11 Cobrareazione . — = 5

Dalle cifre riportate nella tavola I si vede come nella scelta dei casi io abbia cercato di dare una prevalenza non indifferente a malati non affetti da tubercolosi (56 contro 35); ho voluto sperimentare su ammalati e non su sani e perchè sarebbe stato più difficile raccogliere molti sieri di individui normali e perchè il mezzo di indagine, se favorevole, dovea dimostrare il suo valore come segno differenziale tra tubercolosi ed altre malattie.

Prove locali alla tubercolina. — Un primo risultato a me piace di mettere in evidenza e si è la corrispondenza esatta tra l'induzione clinica sugli ammalati da me scelti e le prove tubercoliniche. Esse mi si sono mostrate quasi sempre concordi, spesso anche nell'intensità, se si eccettuino 3 casi, la cui interpretazione, se pure si presta a lunghe disquisizioni teoriche, esclude qualsiasi sospetto sul valore della reazione. Nei 54 casi di malattie varie il resultato è stato costantemente negativo, in un solo polmonitico dopo 2 giorni comparve la reazione congiuntivale. Tra i casi sospetti su 12, in 11 malati si ebbe la conferma al sospetto clinico. I risultati confortano dunque in massima assai esatta le premesse teoriche sulla specificità e sulla bontà della prova.

Non intero però è il mio pensiero sul valore della prova, se io mi limitassi solo a dire che la cuti e l'oftalmoreazione sono mezzi squisiti di diagnosi per la tubercolosi: se esse corrispondono allo scopo delle mie ricerche, come indice prezioso di focolai latenti ed occulti, nella loro sensibilità stessa presentano il lato pericoloso nelle mani del clinico. La reazione positiva, se è indice della presenza di un focolaio tubercolare sicuramente esistente, non specifica però che la lesione, la quale preoccupa in un dato momento l'indagine medica, sia proprio quella a cui si deva attribuire la positività della reazione. Guai se al complesso ed illuminato criterio clinico, nella pratica medica dovessero sostituirsi o prendere il sopravvento banali manualità d'instillazioni o di scarificazioni! È però utile conoscere se l'individuo che cade sotto il nostro esame ha nel suo organismo un focolaio tubercolare: di quanti criteri clinici e di quali pazienti indagini anamnestiche non ci avvaliamo per giungere ad una simile conclusione! Ma la valutazione di questo fatto non può servire che a completare il quadro generico mentale sulle attitudini organiche proprie all'ammalato, concetto generico su cui s'impianta la diagnosi, frutto mirabile dei poteri di coordinazione della mente del clinico, che vede rapporti ed antitesi e li annulla o li accorda. La cuti e l'oftalmoreazione possono diventare però arma a doppio taglio, e quando un elemento solo può decidere per una diagnosi e questa ve lo porta, può far cadere in errore.

Mi riporto all'osservazione 11ª tra i casi sospetti: un uomo senza precedenti anamnestici con 4 figli di cui l'ultimo di pochi mesi (la moglie non aveva avuto nessun aborto), che presentava gangli latero cervicali a *D* cospicui, in cui la sindrome clinica deponeva per una lesione meningea acuta, la prova tubercolinica positiva deviò l'indirizzo sulla natura della malattia: la cura mercuriale, tentata più che applicata per convinzione, dimostrò chiaramente l'errore diagnostico.

Prescindendo però da tali considerazioni d'indole clinica, nel mio lavoro la reazione non doveva avere altro scopo che la rivelazione dei focolai tubercolari sfuggiti, e i risultati sono stati assai soddisfacenti.

Cobrareazione. — Non ho potuto riportare per esteso, come sarebbe stato mio desiderio, le prove tentate con varie quantità di siero (0.20, 0.40, 0.50) con emazie di varie specie animali (uomo, coniglio, maiale, cavallo), con varie diluizioni di veleno (1 : 1000, 1 : 10,000) per la necessità dello spazio. Dico subito però che la reazione netta dopo mezz'ora si ha con la seguente formola: 0.50 di siero, 1 cmc. di veleno (1 : 10,000), 1 cmc. di sospensione di emazie di cavallo lavate (5 %). Le quantità di siero 0.20, 0.40 sono atte a dare la reazione, ma la dànno con minore intensità e con un certo ritardo (da 1 a 6 ore), le emazie di coniglio e di maiale sono molto resistenti, poco resistenti quelle di uomo, una media resistenza utile presentano quelle di cavallo. Ho creduto tuttavia di potere utilizzare anche qualche esperienza in cui m'era mancato il controllo col sangue di cavallo, perchè fatto edotto delle condizioni di resistenza corpuscolare e del ritardo con le piccole quantità di siero, ho potuto valutare l'importanza dei risultati nel loro giusto significato.

La soluzione 1:1000 di veleno Cobra è emolizzante per sè dopo un'ora e mezza, due ore sui corpuscoli rossi di uomo, non emolizzante la soluzione 1:10.000 nemmeno dopo 2 giorni, pur mostrandosi atta a dare in mezz'ora la reazione nella forma sua più classica.

Nei risultati riportati nella tavola I va considerata la percentuale di reazioni positive tra i tubercolosi e tra i non tubercolosi. In questi ultimi le cifre da me ottenute sono invero assai basse, anche più di quello che non erano negli autori precedenti. La reazione, se specifica si potesse dimostrare, avrebbe dunque una percentuale di risultati positivi assai bassa (su 35, solo 14 positivi); ma quello che dà il colpo demolitivo sul valore della reazione è specialmente la non specificità: di 56 sieri esaminati, appartenenti ad individui affetti dalle malattie più svariate, ben 29 hanno dato risultato positivo, 27 risultato negativo. Voglio anche concedere che in una piccola parte di malati nè l'esame clinico nè la prova tubercolica siano bastati a rivelare localizzazioni tubercolari latenti, ma resta sempre una cifra troppo elevata di individui certamente non tubercolosi che presentano positiva la cobrareazione.

Le ricerche del resto del Neubauer e Seiffert sugli animali, all'autopsia trovati indenni da tubercolosi, danno una percentuale che si accorda a perfezione coi miei risultati clinici (più del 50 % di reazioni positive negl'indenni da tubercolosi).

Se da una parte dunque la reazione si mostra positiva in una scarsa proporzione nei tubercolosi accertati, dall'altra si dimostra positiva quasi nei 50 % d'individui malati d'altra malattia e non tubercolosi: quale valore diagnostico si può così attribuire alla prova? A differenza del Neubauer e Seiffert e degli altri AA., *a me pare che tale prova sia da rifiutarsi senz'altro dal novero dei mezzi d'indagine clinica.*

Ma v'ha di più: l'ipotesi del Calmette della scarica lecitinica immessa in circolo durante le tregue di apiressia, la quale scarica produrrebbe l'attivazione del veleno, era troppo seducente perchè io non mi preoccupassi di tener conto dello stato della temperatura, nel momento in cui prelevavo il campione del sangue per procedere alla prova serologica.

Nella II tavola è prospettato il rapporto tra l'esito della reazione e lo stato della temperatura. Non solo nei tubercolosi ma sovratutto nei non tubercolosi lo stato febbrile non porta variazioni nei risultati: su 16 casi con febbre non tubercolosi, 11 sono positivi, 5 negativi; su 12 casi di tubercolosi febbrile, 9 sono positivi, 3 negativi; mentre negli apiretici tubercolosi su 23 casi, 10 sono positivi e 13 negativi; se anzi ad una conclusione si volesse giungere si dovrebbe concludere che la febbre sia elemento favorevole perchè la reazione avvenga. Ricordo che in due casi di tubercolosi miliarica febbrile la reazione fu come in nessun altro intensa e precocissima. Per la mia statistica ho trascurato le lievi elevazioni termiche serotine (37.2-37.4), considerando che la nota del Calmette non può riferirsi a queste lievi ipertermie, che sono lo stato abituale nella maggior parte dei tubercolosi.

Considerando la reazione in rapporto alla varietà della malattia, risulta che la reazione può essere positiva nelle malattie più diverse, dalle infezioni (polmonite-tifo) da batterî a quelle da protozoi (malaria), dalla nefrite al semplice stato gravidico.

Qualsiasi valore clinico per ora devesi negare alla cobra-reazione, il suo studio forse non sarà inutile per l'avvenire.

I lavori del Kyes e della sua scuola hanno dimostrato che la lecitina è l'elemento che conferisce al siero la proprietà di attivare il veleno del Cobra. Tale proprietà, in un avvenire non lontano, potrà costituire un prezioso mezzo per rivelare la presenza e determinare la quantità di lecitina, presente nel circolo sanguigno, quando questa avrà acquistato un preciso valore fisiopatologico, e sarà noto il legame, per ora strano, che unisce malattie così diverse.

Conclusioni.

I. La reazione d'attivazione del veleno di Cobra è proprietà dei sieri appartenenti ad individui affetti sia da tubercolosi che da altre malattie.

II. La percentuale dei sieri attivanti tra i tubercolosi non è superiore a quella che si ritrova nei sieri di individui affetti da altre malattie.

III. La febbre non dimostra influenza apprezzabile sulla comparsa della reazione.

IV. La cuti e l'oftalmoreazione sono squisiti mezzi specifici per la diagnosi di tubercolosi, si dimostrano negative in un piccolo numero di casi.

V. La cobrareazione è da rifiutarsi dal novero dei mezzi d'indagine per la diagnosi di tubercolosi: essa dimostra come la sostanza attivante (probabilmente la lecitina) trovisi frequentemente nei sieri di individui affetti dalle più svariate malattie.

BIBLIOGRAFIA.

A. Calmette, L. Massol e M. Bréton. *Sur les propriétés lécithinophiles du bac. tuberculeux et de la tuberculine.* C.-R. de l'Ac. des Sciences, t. CXLVI, 30 aprile 1908.

Id. *Sur les propriétés des sérums d'animaux sains et d'animaux tuberculinés à l'égard du venin de cobra.* C.-R. de l'Ac. des Sciences, t. CXLVI, 25 maggio 1908.

A. CALMETTE. *La réaction d'activation du venin de cobra et la recherche des anticorps (Bordet-Gengou). dans les sérums et dans le lait des sujets tuberculeux ou souspects de tuberculose* C. R. de la Soc. de Biologie, t. LXV, 19 dicembre 1908.

A. CALMETTE. *Les nouveaux procédés de diagn. précoce de l'infect. tuberc.* Paris, Masson, 1908.

A. CALMETTE. *Neue Meth. zur frühdiagn. der Tuberk.* Deutsche mediz. Wochenschrift, n. 40, 1908.

SZABÒKY. Zeit. f. Tuberk, 1909, Bd. XIV, H. 4.

V. BEYER. *Ueber die Kobragift aktivierende Eigenschaft menschlicher Blutserum und über den Mechanismus des Kobragifthämolyse.* Münchener medizinische Wochenschrift, n. 43, 1909.

NEUBAUER I. und SEIFFERT G. *Untersuchungen über den Wert der Kobragift Aktivierung durch serumtuberkulösen Rinder für diagnostische Zwecke.* Zeitschrift f. Fleisch- und Milch-Hig., 19 gennaio 1909.

ST. PEKANOVICH. *Ueber den diagnostichen Wert der Seroreaktion der Tuberkulose, mit besonderer Rücksicht auf die Kobrareaktion.* Deut. med. Woch., n 4, 1910.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
Direttore prof. R. FELETTI

Contributo allo studio dell'anatomia patologica della febbre di Malta

per il dott. A. TOMASELLI, assistente.

Il reperto anatomico che mi accingo a descrivere è il primo e l'unico che sia stato rilevato in Catania da quando è cominciato lo studio della febbre di Malta.

Tale rarità di osservazione, oltre che a cause locali che ostacolano la pratica delle autopsie è anche e sopratutto dovuta alla mortalità molto limitata della setticemia del Bruce.

Il maggior numero di necroscopie è dovuto ad Hayat (1). Altre poche sono state eseguite a Malta, Palermo, Napoli, Padova, Parigi. In esse però manca affatto uno studio istopatologico completo. Tale deficienza è probabile che trovi la sua causa nel fatto che la frequente scarsezza di gravi alterazioni macroscopiche abbia distratto dalle fini indagini di anatomia microscopica.

La bibliografia italiana però annovera su tale argomento due pregevoli lavori. Il primo è dovuto al compianto prof. Carbone (2) ; il secondo al Pepere (3).

Nell'ultimo caso l'infezione da micrococco melitense fu attraversata da una bronco-pneumonite, che determinò la morte. A tale proposito bisogna ricordare che il Pepere, prima di discutere intorno al reperto anatomico, afferma con valide ragioni che le alterazioni della milza da lui rilevate, sono esclusivamente imputabili alla setticoemia melitense.

Accanto ai pochi ed incompleti lavori di anatomia patologica umana esistono quelli sperimentali del Caracciolo (4), del Trambusti (5), dell'Eyre (6), ecc.

Le alterazioni istologiche osservate negli animali, sono state differenziate da quelle umane talora per la maggiore gravità (Trambusti), tal'altra per minore entità (Pepere).

L'organo che ha formato oggetto di studii più accurati è stata la milza.

Già all'esame clinico la maggior parte degli autori (Borrelli, Tommasi, De Sanctis, E. Fazio, Orlandi, Cantani, Rummo, Giuffrè, ecc.) ha ammesso l'esistenza di un tumore di milza più o meno considerevole. In alcuni casi di febbre di Malta, esso è mancato (Tomaselli, De Dominicis, Rainone, Ingria, Feletti, ecc.).

Al tavolo anatomico la milza è apparsa ingrandita sia nelle infezioni umane che in quelle sperimentali (Carbone, Caracciolo, Trambusti, Pepere).

Oltre al tumore splenico gli Inglesi ed Italiani hanno riscontrato concordemente un ingrossamento dei gangli mesenterici e del fegato. Negli altri organi, nell'uomo, sono state notate lievi ed incostanti alterazioni anatomiche, alle quali talora (Trambusti) hanno fatto contrasto nella patologia sperimentale reperti ben più gravi specialmente in qualche organo (cuore) che poco o nulla suole risentire degli effetti dell'infezione umana.

I reperti isto-patologici nei due tipi d'infezione hanno mostrato delle differenze.

Quella umana infatti ha dato alterazioni necrotiche; negli animali (Pepere) qualche volta ha presentato fenomeni spiccatamente emorragici, i quali spesso si sono sovrapposti a quelli necrotici. Ad ogni modo un carattere comune è il tipo regressivo delle lesioni e la mancanza di qualsiasi accenno ad una tendenza rigenerativa.

Di ciò fa fede da una parte la presenza di numerosi processi di cariolisi, carioressi, ematocitolisi, leucocitolisi, e di focolai di necrosi; dall'altra la mancanza di ogni traccia di fenomeni cariocinetici.

Molto si è discusso riguardo ai fenomeni di ematocitolisi e leucocitolisi.

Riguardo ai primi è apparso strano il reperto che pure è stato concordemente riscontrato da Carbone e Pepere di numerose cellule globulifere e poche o nessuna pigmentifera. Il Caracciolo notò assenza di cellule pigmentifere; le globulifere furono da lui osservate in numero piuttosto scarso nelle capre infettate sperimentalmente, in quantità notevole nelle capre infette macellate.

Il Carbone pensò che « i macrofagi abbian potuto restare paralizzati nella complessa elaborazione del pigmento dalla stessa grande quantità di emazie fagocitate le quali per l'azione diretta del *melitensis* subirebbero una necrosi totale che anche non alterando i legami chimici fra emoglobina e stroma le renderebbe però facilmente vittime della fagocitosi ».

Il Caracciolo pensa che « gli eritrociti siano espulsi dalle globulifere dopo esserne rimasti catturati o più logicamente che siano in determinate condizioni rapidamente dissoluti, senza che ne sia liberata l'emoglobina ».

Il Pepere crede che lo stato d'intossicazione in cui dovevano trovarsi le cellule depurate alla fagocitosi « pur permettendo ad esse di esercitare la funzione di puro e semplice fagocitismo, ne abbia abolito quei delicati e complessi meccanismi fisici e chimici per il distacco del ferro dal gruppo cromogeno per la trasformazione del pigmento ».

Riguardo ai fenomeni di leucocitolisi Carbone ripete l'ipotesi ammessa a proposito dell'ematocitolisi. Pepere non condivide tale opinione. Egli ha trovato una estesa distruzione di leucociti, la quale non deve essere, secondo lui, « in rapporto

con la fagocitosi, ma si svolge in precedenza indipendentemente da essa e direttamente connessa verosimilmente coi tossici del batterio.

Trambusti ha notato nella infezione sperimentale un gran numero di cellule globulifere e pigmentifere ed una enorme distruzione di globuli bianchi.

Altra questione dibattuta è infine se le alterazioni istologiche degli organi debbano riferirsi ad una endotossina ovvero ad una esotossina del micrococco del Bruce.

Trambusti e Pepere ritengono probabile la prima ipotesi.

Dopo avere accennato alle principali questioni riguardanti l'anatomia patologica macro e microscopica della febbre di Malta, riferisco la storia clinica ed il reperto anatomo patologico del mio caso.

Storia. — C... F..., di anni 48, da Messina.

Niente di notevole nel gentilizio e nell'anamnesi remota.

La malattia attuale si è iniziata subdolamente da circa due mesi. L'infermo cominciò ad avvertire anoressia, stanchezza anche dopo lievi fatiche, la quale si accentuava nelle ore di sera, associandosi a modica cefalea. A questi disturbi si accompagnò una elevazione termica che non abbandonò mai l'ammalato. Essa da principio era lieve poichè raggiungeva i 38° C. circa soltanto nelle ore serotine; la mattina rimetteve con sudore. In seguito si fece più elevata ed a tipo irregolare; in fine divenne largamente remittente verificandosi delle notevoli recrudescenze termiche serotine seguìte da larghe remittenze mattutine accompagnate da poco sudore. Ai sintomi descritti negli ultimi giorni di vita si associarono fenomeni adinamici di maggior entità; l'ammalato divenne apatico, il ventre molto meteorico, il polso piccolo frequente, debole, compressibile. Il respiro si fece superficiale e frequente. A questi sintomi si unì una assoluta anoressia in seguito alla quale l'infermo rifiutò qualsiasi alimento. Le forze generali continuarono a deprimersi finchè la morte venne a chiudere il quadro morboso.

Esame obbiettivo. — Costituzione regolare, nutrizione deficiente rispetto allo stato ordinario. Muscolatura flaccida. Decubito preferito il supino attivo.

Lieve ingorgo linfatico cervicale ed inguinale.

Cavità addominale. — L'addome si presenta globoso per meteorismo. La milza non è palpabile. Con la percussione resta limitata tra la nona e la undicesima costola. Il fegato, non palpablle, è nei limiti normali. Non esiste liquido libero nella cavità addominale.

Apparecchio respiratorio. — Niente di notevole con la ispezione, palpazione e percussione. Con l'ascoltazione la respirazione è un poco rude specialmente a destra.

Apparecchio circolatorio. — L'itto è visibile nel 5° spazio intercostale ½ cm. ill'interno della linea mammillare. Alla palpazione appare poco valido, circoscritto. Con la percussione i limiti dell'area di ottusità relativa del cuore risultano normali. Con l'ascoltazione si odono tutti i toni i quali però sono un po' deboli ma non accompagnati da alcun rumore.

Niente a carico dei grossi vasi. Il polso alla radiale è piccolo, debole, compressibile.

Sistema nervoso. — Ottundimento del sensorio. Normali tutte le altre funzioni.

Sistema urinario. — Niente di anormale all'esame fisico dei reni. L'orina non contiene elementi patologici.

Siero-diagnosi di Wright positiva fino all'1 : 1000.

Reperto anatomo-patologico. — Stato di nutrizione generale scarso, muscolatura flaccida.

Cavità craniana. — La dura madre presenta qualche lieve ispessimento specialmente in corrispondenza delle regioni parietali. La rete sanguigna è lievemente iperemica. La pia madre è alquanto congesta. La sostanza cerebrale è iperemica ed un poco edematosa.

Cavità addominale. — I *muscoli retti addominali* presentano delle emorragie.

Il *peritoneo* è normale.

La *milza* è di volume normale, pesa gr. 150. Ha le seguenti dimensioni 12 × 8 × 4. La superficie è liscia, consistenza flaccida, colorito rosso un poco più oscuro del normale. La capsula non è ispessita. Al taglio il colore della polpa è rosso oscuro. I follicoli sono poco appariscenti.

Il *fegato* non è aumentato di volume, la superficie è liscia. Al taglio in alcune aree la superficie è rosso-oscura per congestione vasale; in altre è pallida. La cistifellea contiene una modica quantità di bile verde-oscura.

Lo *stomaco*, l'*intestino tenue*, il *crasso* sono normali. Le placche del Payer, i follicoli solitarii non sono nè ingrossati, nè iperemici. Il colon discendente ed il sigmacolon si presentano rigonfiati per meteorismo.

Il *pancreas* di volume e consistenza flaccida, presenta al taglio dei piccoli noduli meno colorati delle parti circostanti.

Gangli mesenterici, di volume normale.

Reni, non presentano notevoli alterazioni. Normale è il loro volume e colore; la capsula fibrosa non è aderente alla superficie della sostanza corticale. Al taglio si nota qualche punto lievemente iperemico nella sostanza corticale.

Organi genitali, normali.

Cavità toracica. — Poche aderenze antiche tenaci della *pleura* parietale con la viscerale a destra. I *polmoni* sono di colore normale. Alle basi si nota un leggero edema. I *grossi bronchi* sono un po' congesti.

Pericardio: normale. *Miocardio* un po' pallido. *Endocardio* normale.

Ricerche batteriologiche (1). — Dal materiale raccolto dalla polpa splenica si è sviluppato un germe identificato chiaramente per micrococco melitense.

Reperti istopatologici. — I pezzi sono stati variamente fissati e colorati allo scopo di mettere meglio in evidenza le diverse particolarità di struttura di ciascun organo specialmente in riguardo alle modificazioni patologiche.

Descrivo i reperti isto-patologici dei principali organi, particolarmente di quelli intorno ai quali si sono impegnate interessanti discussioni anatomo-patologiche le quali non hanno ancora avuto una definitiva spiegazione.

Milza. — A piccolo ingrandimento i follicoli sembrano più piccoli del normale. In alcuni punti della sostanza midollare si notano dei versamenti emorragici. Le trabecole in alcune zone sono scomparse.

A forte ingrandimento si notano gravissime alterazioni.

I follicoli presentano al centro un vaso di calibro normale. Il sangue in esso contenuto ha un aspetto anormale. I globuli rossi infatti in alcuni di tali vasi hanno la forma di dischi, dei quali appare colorato il solo contorno, mentre il corpo è completamente bianco; dentro il lume inoltre si osservano dei granuli di pigmento. Dei globuli bianchi contenuti in detti vasi si vede spesso il solo nucleo variamente deformato e povero di cromatina. In altri vasi follicolari il contenuto si presenta sotto forma di una massa omogenea uniformemente colorata dai colori acidi, in mezzo alla quale si osserva qualche nucleo in varia fase degenerativa. La parete del vaso è un poco ispessita.

Osservando il follicolo annesso notiamo incostantemente una infiltrazione di eritrociti i quali conservano la loro forma rotondeggiante ma hanno perduto il loro contenuto emoglobinico.

Degli elementi linfatici follicolari, alcuni, quelli più centrali, sono ben conservati; altri, di solito i più periferici, si presentano rigonfiati, a contorni mal definiti, talora poligonali.

Il loro protoplasma è torbido, poco colorabile. Il nucleo in alcuni è normale; in altri è povero di cromatina, ovvero finamente granuloso; talvolta è allungato, semilunare, e schiacciato verso la periferia.

Non si notano fenomeni cariocinetici.

Alterazioni di non minore entità hanno sede nella polpa splenica. Essa in alcuni punti è infarcita di globuli rossi scolorati i quali hanno distrutto completamente o quasi le tenui trabecole connettivali. Molti degli endotelii lacunari sono invasi da un processo di rigonfiamento torbido.

(1) Eseguite dal dott. Pulvirenti.

I fenomeni di fagocitosi sono scarsi. Poche sono le cellule globulifere contenenti qualche globulo rosso generalmente scolorato. Si nota inoltre un discreto numero di cellule pigmentifere. I granuli di pigmento in esse contenuti sono ora grossi ora piccoli; isolati ovvero riuniti in gruppi.

Gli elementi linfatici della polpa sono notevolmente diminuiti.

Si notano infine piccole aree meno colorabili delle parti circostanti, nelle quali non è possibile distinguere i singoli elementi costituenti. Esse appaiono come masse omogeneamente colorate nelle quali spiccano dei frammenti nucleari più o meno degenerati (focolai di necrosi jalina).

Fegato. — I vasi sanguigni non sono dilatati. Attorno ai rami interlobulari della vena porta si nota una lieve infiltrazione parvicellulare. I condotti biliari sono normali. Il connettivo interstiziale non è aumentato; in alcuni punti di esso si nota una infiltrazione emorragica.

Alquante cellule epatiche sono rigonfiate, con protoplasma torbido e nucleo povero di cromatina.

Non si osservano focolai di necrosi jalina.

Gangli linfatici. — Gli endotelii dei seni linfatici sono tumefatti. Si nota uno scarso numero di cellule globulifere e pigmentifere contenenti anche dei blocchetti cromatinici. Assenza di fenomeni mitosici.

Midollo osseo. — Appare intensamente iperemico. Spiccano numerosi focolai di necrosi jalina oltre a molti elementi in vario stadio di degenerazione.

Pancreas. — Nessuno fin'ora si è occupata delle alterazioni anatomo-patologiche di quest'organo nella febbre di Malta. Nel caso presente si osservano molte cellule ghiandolari normali, altre in incipiente degenerazione torbida. Esistono inoltre dei focolai abbastanza estesi di necrosi jalina.

Anse intestinali. — Niente di notevole. Le placche del Payer sono normali.

Reni. — Incipiente degenerazione torbida di pochi elementi dei canalicoli contorti. Nulla a carico dei vasi e del connettivo renale.

Cuore. — Le fibre cardiache non presentano segni di degenerazione.

*
* *

I reperti sommariamente descritti meritano di essere considerati perchè essi imprimono al caso da me esposto una fisionomia isto-patologica alquanto diversa da quella che fin'ora hanno mostrato i pochi casi di febbre di Malta noti in patologia umana.

Già un fatto singolare che attirò la mia attenzione sia all'esame clinico che anatomico fu la mancanza di tumore di milza, non ostante il caso fosse decorso con particolare gravità.

È noto come nella grande maggioranza dei casi sia stato incontrato un ingrandimento splenico; che questo non è mai mancato nei casi umani e sperimentali descritti da Carbone, Caracciolo, Trambusti, Pepere.

Nel presente caso invece non solo fu assente, ma la milza aveva un peso (gr. 150) che è tra i più bassi fra quelli normali.

Tale reperto viene completato e spiegato da quello microscopico.

All'esame istologico infatti non si notava iperemia dell'organo, nè fenomeni rigenerativi, ma focolai più o meno estesi di necrosi jalina e varii stadii di degenerazione degli endotelii e degli elementi follicolari.

Il tipo spiccatamente necrotico delle alterazioni spleniche, osservato anche da altri con minore intensità, si è riprodotto in qualche altro organo che pertanto ha conservato il volume normale pur trovandosi in stadio più o meno avanzato di degenerazione.

Inoltre merita di essere rilevato il fatto che accanto ad organi profondamente alterati nella loro costituzione ve ne siano stati altri (cuore, reni, ecc.), i quali non hanno risentito una notovole influenza dannosa dal processo setticemico che ha invaso l'organismo.

Tale circoscrizione delle alterazioni in alcuni organi e talvolta in parte di essi, verrebbe meglio spiegata, come del resto hanno ammesso Trambusti e Pepere, anche in questo caso dall'azione di una endotossina anzichè da quella di una vera tossina.

Dopo aver detto del carattere che può assumere l'infezione del Bruce nell'uomo, è bene chiarire qualche particolare isto-patologico da me descritto.

Eccettuati i casi sperimentali di Trambusti ed alcune osservazioni di Caracciolo, nelle quali le cellule globulifere e pigmentifere erano numerose, gli altri reperti sono stati concordi nell'affermare l'assenza o per lo meno la grande scarsezza delle cellule pigmentifere.

Nel caso mio ho trovato poche cellule globulifere, un discreto numero di cellule pigmentifere e molti globuli rossi scolorati.

Tale reperto indica una deficienza dei fenomeni fagocitarii ed un più attivo processo di ematocitolisi e leucocitolisi il quale non potendo essere spiegato soltanto con l'intervento delle cellule globulifere (in questo caso scarse di numero)deve essere anche e sopratutto riferito all'azione emolitica e leucocitolitica diretta delle tossine da micrococco melitense.

BIBLIOGRAFIA.

(1) HAYAT. *Contribution a l'étude de la fièvre dite méditerranéenne (Fièvre de Malte)*. Montpellier, 1903.
(2) CARBONE. *Un caso di febbre di Malta. Osservazioni anatomo-patologiche e batteriologiche*. Archivio per le scienze mediche, 1904, n. 4.
(3) PEPERE. *Sul reperto anatomico della febbre mediterranea*. Pathogica, 1910, n. 40.
(4) CARACCIOLO. *Le alterazioni anatomo-patologiche nell'infezione sperimentale delle capre da « micrococcus melitensis » Bruce*. Lavori dell'Istituto di clnica medica di Messina. Fascicolo II, 1907.
(5) TRAMBUSTI. *La febbre mediterranea*. Palermo, 1908.
(6) EYRE. *Observations on the virulence of micrococcus melitensis for the Guinea-Pig*, Reports of the Commission for the investigation of Mediterranean fever, Parte II, 1905.

IV.

POLICLINICO UMBERTO I - V PADIGLIONE
diretto dal prof. A. ZERI

Ittero grave con reperto del bacterium paratyphi B nel sangue e nella milza

per il dott. GIOVANNI ANTONELLI, medico aiuto.

I progressi della batteriologia hanno in questi ultimi anni portato qualche luce sulla oscura eziologia degli itteri infettivi. Quando l'ittero segue a determinate malattie infettive (tifo, polmonite, ecc.) o si svolge nel loro decorso, è facile stabilire con i soli dati clinici il rapporto di esso con la infezione primitiva, della quale rappresenta o un semplice epifenomeno od una delle varie manifestazioni viscerali. Ma il problema eziologico è più difficile a risolversi in tutte le forme di ittero primi-

tiro, nelle quali i dati clinici, epidemiologici suscitano il sospetto dell'origine infettiva, ma questa non ha la conferma batteriologica. Così dicasi a proposito delle note epidemie di ittero sulle quali hanno riferito parecchi autori (Anderson, Nicolaysen, Queirolo, ecc.).

Nell'ultimo decennio sono stati sottoposti all'esame batteriologico numerosi casi di ittero la cui origine infettiva è stata dimostrata sia con il reperto di determinati germi nel fegato, sia mediante l'emocoltura, sia con l'esame del potere agglutinante del siero di sangue rispetto ad alcuni germi, come quelli del tifo, paratifo, ecc. Tali ricerche, sebbene non sempre condotte con uguale rigore, hanno però indubbiamente dimostrato due fatti: 1° che realmente esistono forme di ittero primitivo dovute a speciali infezioni; 2° i germi capaci di produrlo sono di differenti specie. Ciò non sorprende quando si pensa che la patologia offre moltissimi esempi, nei quali la stessa lesione anatomo-patologica e lo stesso quadro sintomatico possono eziologicamente riferirsi a infezioni di varia origine.

Discordi sono le opinioni circa la via di entrata e il meccanismo di azione dei germi nella produzione dell'ittero; per alcuni autori, i germi, provenendo dall'intestino, risalirebbero lungo i condotti biliari, dove provocherebbero una flogosi catarrale; per altri, gl'itteri infettivi sono la conseguenza di un'infezione generale ematogena, secondariamente localizzata nel fegato, di guisa che la causa della colemia risiederebbe o nella cellula epatica, o anche eventualmente nella distruzione delle emazie: in quest'ultimo caso si tratterebbe di veri itteri emolitici.

Fra le numerose osservazioni cliniche e batteriologiche concernenti questo argomento ricordo le principali.

Nel 1904 H. Brüning, in qualche caso di ittero infettivo dell'età infantile, isolò il *bacillus proteus fluorescens.*

De Paoli e Givelli, in un caso di ittero grave in gravidanza, misero in evidenza, con ricerche batteriologiche eseguite *post mortem* un microrganismo che per i caratteri morfologici e colturali si avvicinava al *bacillus crassus sputigenus* (Kreibohm) e al *bacillus caulicullus foetidus* (Babes).

Widal (1908) comunicò in nome suo e di Abrami un caso di ittero grave, nel quale la coltura del sangue e della bile diede luogo allo sviluppo di uno stafilococco dorato e di un altro bacillo di specie indeterminata.

Hüffell, in un caso di ittero grave, con l'esame batteriologico *post mortem*, dimostrò la presenza di streptococchi.

Luschi (1909), in un caso di ittero epidemico letale, sopravvenuto a Piombino, potè isolare dal fegato e dalla bile un paracolibacillo.

Sulla presenza del colibacillo o nel sangue o nel tessuto epatico hanno anche riferito vari altri autori, fra i quali Girode, Hanot, Vincent, ecc.

Una varietà di paracolibacillo fu isolata con l'emocoltura da Lemierre, Widal e Bénard (1909), in un caso di ittero infettivo benigno.

Joltrain e Quénu (1909) riferirono due casi di ittero grave setticemico, l'uno a streptococchi, l'altro a pneumococchi.

Recentemente Abrami, in un caso di ittero grave, nel corso di una setticemia puerperale, ha isolato dal sangue uno streptococco, ritrovato nella bile e nel fegato.

In un caso di ittero infettivo ad esito letale, O. Scheel (1910) ha isolato dal sangue, *intra vitam*, dei batterî che dimostrarono nei caratteri colturali e nelle inoculazioni analogia con il bacillo di Gärtner. Si trattava di un'infezione ematogena piuttosto che biliare.

Alcuni micrococchi di specie indeterminata sono stati rinvenuti da Eppinger, Balzer, Boinet, Boy-Teyssier.

Quanto al rapporto eziologico fra i bacilli del tifo e l'ittero, fin dal 1905 Gilbert e Lippmann ritennero che molti casi di ittero infettivo sieno dovuti alla localizzazione del bacillo di Eberth nelle vie biliari; infatti essi trovarono in numerosi casi che la sieroreazione di Widal dava risultato positivo.

Di maggiore interesse sono le osservazioni concernenti il rapporto eziologico fra i bacilli paratifosi e l'ittero.

Schmidt (1902) pubblicò un caso di angiocolite calcolosa, nel quale furono trovati i bacilli paratifosi nei condotti biliari, negli ascessi epatici, in un focolaio di endocardite, nell'essudato pleurico, nei reni, ecc.

Banti, in un uomo affetto da colelitiasi, che non aveva mai sofferto malattie infettive febbrili, trovò nei calcoli espulsi un bacillo avente i caratteri di quello del paratifo *A*.

Netter e Ribadeau Dumas (1905), in un certo numero di casi di ittero infettivo febbrile, dimostrarono che il siero di sangue agglutinava i bacilli paratifosi, specialmente il bacillo *A* di Bryon e Kayser, di fronte al quale l'agglutinabilità variava da 1 : 100 a 1 : 800.

Sacquepée e Fras saggiarono in 16 casi di ittero la reazione agglutinante e praticarono la coltura delle feci: in tre fu dimostrato il bacillo del tifo, in due il paratifo *A*, in uno il paratifo *B*.

Di speciale interesse è il caso di ittero infettivo (morbo di Weil) reson oto da Carducci (1907), nel quale l'esame batteriologico praticato mediante l'emocoltura fece scoprire uno speciale germe affine ai già noti bacilli paratifosi, da cui differiva per qualche carattere biologico e colturale; l'autore propose di chiamarlo bacillo paratifoso *C*.

Roger (1908), in un caso di colecistite con tumefazione epatica ed ittero guarito dopo un mese, isolò dal sangue un bacillo del gruppo del paratifo *B*.

Come si vede da questi rapidi cenni bibliografici, le osservazioni batteriologiche, in rapporto all'ittero infettivo, sono scarse, frammentarie e non tutte attendibili: ad esempio, non possiamo concedere gran valore al reperto di germi *post mortem*, in quanto che sappiamo che, dopo morte e perfino nell'estrema agonia, qualche germe (colibacillo) può penetrare nel circolo. Si deve invece dare importanza ai reperti batteriologici positivi ottenuti, *intra vitam*, con l'esame colturale del sangue, specialmente quando il quadro clinico dell'ittero si svolge con i sintomi di una grave sepsi.

Credo perciò utile segnalare il caso a me occorso, del quale riassumo brevemente la storia clinica:

R. G., di anni 50, da Genova, carbonaio. A 13 anni ebbe una malattia esantematica; a 20 vaiuolo. Fu strenuo bevitore di vino. A 30 anni contrasse ulceri che, a quanto egli riferisce, non lasciarono conseguenze; ma fece cure di preparati mercuriali e jodici.

L'attuale malattia si iniziò il 19 luglio 1910; mentre egli era intento al suo abituale lavoro fu colto da lieve febbre e senso di bruciore all'epigastrio; nel giorno successivo avvertì debolezza degli arti inferiori, vertigine, ed ebbe qualche accesso di vomito alimentare. In seguito notò una sensibile diminuzione della diuresi; per tali disturbi, il 24 luglio, fu ricoverato al 5° padiglione del Policlinico, diretto dal prof. Zeri.

All'esame obbiettivo constatammo:

Condizioni generali piuttosto gravi; costituzione valida; colorito giallo della cute e delle congiuntive. Si vedono sparse qua e là, tanto sulla superficie del tronco quanto delle estremità, macchie emorragiche del diametro di pochi millimetri. Si palpano glandole allungate, fusiformi, dure, mobili, indolenti nelle regioni inguinali, epitrocleari, sottoascellari e cervicali. Le masse muscolari degli arti sono dolenti alla pressione.

Le pupille sono piuttosto ristrette, uguali, bene reagenti alla luce; la lingua è arida, ricoperta da patina grigiastra. La mucosa palatina presenta un colorito giallastro. Il respiro è leggermente aumentato di frequenza; il polso piccolo, a pressione debole, disuguale ed aritmico.

Al torace: clavicole un poco schiacciate con leggera accentuazione delle fosse sopra e sottoclavicolari, angolo epigastrico alquanto ottuso, lieve cifosi dorsale; limiti polmonari abbassati posteriormente. In entrambe le basi dei polmoni si ascoltano rantoli umidi e sottocrepitanti.

Al cuore: punta dietro la quinta costola, all'interno della mammillare, bene spostabile nei decubiti laterali; confine destro e sinistro normali. Su tutti i focolai di ascoltazione si odono tanto il primo quanto il secondo tono deboli e bipartiti.

L'addome è disteso dolente in tutta la sua estensione, ma sopratutto all'ipocondrio destro.

Si rileva un cospicuo tumore di fegato, di cui il confine superiore appare normale, l'inferiore sorpassa di tre dita trasverse il bordo costale, lungo l'emiclaveare destra.

La milza si palpa a un dito trasverso al disotto dell'arcata costale.

La temperatura da un minimo di 36°.2 raggiunge entro le 24 ore il massimo di 38°.

L'infermo è completamente anurico; la palpazione e la percussione dell'ipogastrio dimostrano che la vescica urinaria è vuota.

Le feci sono liquide, grigiastre, fetidissime; vengono emesse con abnorme frequenza.

25 luglio: persistono diarrea ed anuria; si prescrivono iniezioni cardiotoniche ed ipodermoclisi. Temperatura massima 38°.8.

26 luglio: viene emessa spontaneamente una piccola quantità di urina, nella quale si dimostra la presenza di albumina in percentuale scarsissima (meno di $^1/_2$ °/oo.

Le macchie emorragiche cutanee sono aumentate di numero.

La lingua appare intensamente arida, screpolata; l'alito è intensamente fetido. L'infermo accusa senso di profonda astenia; il polso è piccolo, aritmico. I confini del fegato appaiono presso a poco gli stessi di quelli determinati nel giorno precedente.

L'esame delle urine fa rilevare:

Reazione neutra.
Peso specifico 1016.
Albumina tracce.
Zucchero assente.
Pigmenti biliari abbondanti.
Indacano tracce.
Urobilina presente.

L'esame microscopico del sedimento dà: rarissimi cilindri jalini e granulosi, impregnati dei pigmenti biliari; abbondanti cellule epiteliali renali in degenerazione grassa ed epitelî delle vie urinarie.

Frequenti scariche diarroiche.

Nel pomeriggio l'infermo accusa senso di euforia, che contrasta con la gravità dei sintomi morbosi.

Durante la notte l'infermo delira intermittentemente.

27 luglio: tremori e leggere scosse cloniche degli arti; respiro frequente (30); polso irregolarissimo, disuguale, filiforme, frequente; (120); senso di euforia accentuato.

Il confine inferiore del fegato trovasi a poco meno di due dita trasverse oltre il bordo costale.

L'ittero cutaneo è straordinariamente intenso.

Frequente delirio di parole.

In seguito i sintomi sopra rilevati si aggravano progressivamente; il polso si fa quasi impercettibile, lo stato adinamico si accentua; dopo un coma di breve durata l'infermo muore.

Reperto anatomico.

Cuore: numerose emorragie puntiformi sottoepicardiche; miocardio flaccido, di colorito grigiastro, specialmente negli strati sottoendocardici; apparati valvolari integri; lieve sclerosi del ramo discendente della coronaria sinistra.

Ateromasia aortica di lievissimo grado.

Polmoni: aderenze fibrose parziali fra la pleura parietale e viscerale del polmone sinistro; intensissima antracosi e modico grado di enfisema; lieve edema delle basi polmonari.

Fegato aumentato di volume (peso gm. 2020), a superficie liscia; capsula di Glisson tesa; margine inferiore ottuso: consistenza pastosa. Alla superficie di sezione si nota un colorito giallo-zafferano; il disegno dei lobuli non è nettamente distinto.

La cistifellea contiene bile verdastra; nei più grossi dotti biliari intra- ed extraepatici non si notano alterazioni macroscopiche degne di rilievo.

Milza voluminosa, a capsula tesa, screziata di emorragie puntiformi, con polpa esuberante di color cioccolatto. Sulla superficie esterna di essa si nota una piccolissima lacerazione, effetto della puntura splenica praticata *intra vitam.* Essa ha cagionato un lieve versamento di sangue nel peritoneo, per il quale, forse, fu alquanto anticipato l'esito letale.

Reni notevolmente ingranditi (peso complessivo 550 gm.); la capsula si lascia distaccare facilmente; la superficie esterna è liscia, la consistenza molle. Alla sezione la sostanza corticale appare aumentata di spessore, di colorito giallastro, più accentuato nella sostanza tubulare, sotto forma di strie, che si arrestano al confine con la sostanza midollare, il cui colorito è rosso intenso. I glomeruli Malpigliani non sono distinguibili eccetto che in qualche punto.

Chiazze emorragiche nella mucosa gastrica; nell'intestino tenue moderata iperplasia dei follicoli solitari e delle placche di Peyer.

Leggera tumefazione delle glandole mesenteriche.

Nel sistema nervoso centrale non si nota nulla di particolare.

Reperto isto-patologico.

Ho portato l'osservazione microscopica sul fegato, rene e cuore, cioè sugli organi che più risentono il danno dell'ittero grave, ed ho rilevato quanto segue:

Fegato: nei preparati al Flemming ed al Sudan III si nota, non in tutti i globuli, degenerazione grassa delle cellule epatiche, specialmente di quelle situate intorno la venula centrale. Nei preparati alla safranina, ed ematossilina-eosina, si rilevano le seguenti particolarità: la struttura lobulare è mediocremente conservata, sebbene non distintamente come allo stato normale; però le singole cellule del parenchima presentano alterazioni più o meno spiccate, dal rigonfiamento torbido fino alla completa necrosi; per lo più, il nucleo è debolissimamente colorato, non distinguibile se non con delicati movimenti di fuochettatura, ed a forte ingrandimento; in talune cellule esso è affatto scomparso; il protoplasma ha aspetto granuloso. Le cellule più degenerate e necrotiche sono anche impregnate parzialmente di pigmenti biliari. Molto vivo è il contrasto in alcuni punti, fra l'aspetto delle

cellule parenchimali e gli epiteli dei canalicoli biliari; infatti nella maggior parte di questi non si rilevano alterazioni degne di nota; solo in alcuni vasellini si vede qualche alterazione regressiva (rigonfiamento torbido, degenerazione grassa) dello epitelio; in altri le cellule appaiono sfaldate e accumulate entro il lume di essi. Negli spazi portali si notano scarsi focolai di infiltrazione parvicellulare e leucocitaria, specialmente alla periferia dei lobuli più fortemente degenerati.

Reni: nei preparati al Flemming o al Sudan III, si nota degenerazione grassa in alcuni tubuli contorti, specialmente nei tratti prossimali ai glomeruli; si nota anche lieve degenerazione grassa nelle pareti delle venule e delle arteriole. Nei preparati colorati con varî altri metodi, i glomeruli Malpighiani appaiono quasi integri, senza segni d'infiltrazione parvicellulare, nè di proliferazione epiteliale. Solo in qualche punto gli elementi di rivestimento delle anse glomerulari appaiono parzialmente degenerati. Nei tubuli contor i le cellule presentano per la maggior parte aspetto granuloso, contorni indistinti, poca o nessuna colorabilità del nucleo, o necrosi quasi completa. In alcuni campi il loro aspetto contrasta con quello degli epiteli dei tubuli retti Qualche alterazione regressiva si nota anche nei tratti ascendenti delle anse di Henle. Nel lume di alcuni tubuli si vedono accumuli di pigmento giallo-verdastro; in altri si vedono cilindri jalini o granulosi, in altri degli accumuli di cellule necrotiche, completamente staccate dalla lamina basale. I capillari sanguigni appaiono ampi, distesi.

Cuore: frammentazione e parziale degenerazione grassa delle fibre muscolari; in alcune non è distintamente visibile la striatura trasversale, altre sono impregnate di pigmenti biliari; i loro nuclei sono ben conservati, ma debolmente colorati. I vasellini sanguigni e i capillari appaiono ectasici; in qualche punto si vedono piccoli stravasi emorragici, nonchè deposizioni di pigmento ematico.

Ho dunque rilevato, in complesso, le particolarità isto-patologiche, che sogliono riscontrarsi nella maggior parte dei casi di ittero grave.

Reperto batteriologico.

Trovandomi di fronte ad un caso di ittero infettivo grave, credetti opportuno di praticare, *intra vitam*, la coltura del sangue.

Nel periodo dell'acme della malattia, cioè quando si resero più manifesti i sintomi di gravità, estrassi con siringa di Tursini, una certa quantità di sangue da una grossa vena della piega del gomito, e lo distribuii in matracci e provette contenenti brodo, agar. Oltre a ciò praticai la puntura splenica (la milza fu punta al 10° spazio intercostale lungo l'ascellare media) e distribuii il sangue estratto mediante una grossa siringa sterile in terreni di brodo e di agar. Tanto il sangue splenico, quanto quello proveniente dalla vena, diedero risultato batteriologico positivo e identico per un germe, la cui descrizione riassumo brevemente.

Caratteri morfologici e colturali:

Batteri corti e tozzi a estremi arrotondati, dotati di mobilità vivacissima; non resistono al Gram.

Mediante strisciamento in agar producono una patina continua del tipo del *bacterium coli*; nel brodo producono intorbidamento uniforme.

Mediante infissione in gelatina formano un nastrino continuo con sviluppo in superficie, senza fluidificazione.

Sulla patata formano una patina spessa, giallastra.

Le colonie in agar appaiono rotonde od ovali, bianche, a margini ben determinati; all'ingrandimento di 60 diametri si riconoscono colonie rotonde e ovali, giallastre, bruno-giallastre, granulose, alcune a struttura concentrica.

Nel terreno di Drigalski si sviluppano colonie turchine.

Caratteri biologici:

Il latte non viene coagulato; dopo 10 giorni si chiarifica ed ha reazione nettamente alcalina.

Nell'agar glucosato, per infissione, si ha abbondantissimo sviluppo di gas.

Nel Rothberger lattosato si ha sviluppo di gas e fluorescenza.

Nell'acqua peptonizzata e salata non si ha sviluppo di indolo.

Azione sugli zuccheri.

	Acidità	Gas
Glucosio	+	+
Lattosio	—	—
Saccarosio	—	—
Dulcite	+	+
Inulina	+	+
Maltosio	+	+
Galattosio	+	+

Dunque, tutte le varie specie di zuccheri vennero attaccate, meno che il lattosio ed il saccarosio.

Il complesso dei caratteri batteriologici depone con piena evidenza per il *bacterium paratyphi B* di Schottmüller.

Quale è stata la porta di entrata del germe, quale il veicolo d'infezione, quale la via di penetrazione nel sangue? Ai primi due quesiti non è lecito dare una risposta rigorosa, nell'assenza di precisi dati anamnestici; però possiamo ritenere, in accordo con quanto ammettono la maggior parte dei clinici e dei batteriologi intorno alla genesi delle infezioni paratifose, l'origine alimentare, se non con certezza, almeno con molta probabilità. Dato che il germe sia penetrato nel tubo digerente, di qui è passato direttamente nel sangue, ovvero è risalito in primo tempo lungo i vasi biliari? L'assenza di vere e proprie alterazioni angio colitiche, accanto all'avanzata degenerazione del parenchima epatico, benchè non abbia un valore completamente dimostrativo, pure depone in favore dell'ipotesi che il fegato sia stato secondariamente attaccato dal germe circolante nel sangue. È specialmente merito degli autori francesi quello di porre in sempre maggiore evidenza la genesi ematogena di molti itteri infettivi, che nel passato si ammetteva avessero una origine ascendente (penetrazione dei germi dall'intestino nei condotti biliari).

Nell'esame isto-patologico del rene è degno di rilievo un punto, che ho avuto occasione di porre in evidenza in qualche altro caso di ittero grave, cioè la quasi completa integrità dei glomeruli Malpighiani, accanto alla grave degenerazione o necrosi dell'epitelio tubulare. Questo reperto anatomico trova corrispondenza nel dato clinico della scarsissima albuminuria constatata nel nostro infermo.

Lo Zeri in una pregevole memoria, mise in rilievo il fatto, che in molti itteri di svariata origine si constata, per lo più, cilindruria ed epiteluria, senza albuminuria; questa apparirebbe in secondo tempo nelle forme più gravi. Tali osservazioni conducono ad ammettere che i glomeruli di Malpighi vengono colpiti dopo che la sostanza tubulare ha già subìto alterazioni più o meno avanzate.

Nella determinazione patogenetica dell'ittero grave, nel nostro caso, non possiamo trascurare un importante fattore eziologico, cioè l'alcoolismo; anzi si può credere che l'alcool abbia predisposto il parenchima epatico ad essere in special modo colpito dalla setticemia paratifosa.

Di fronte allo scarso numero di casi di ittero grave nei quali l'emocoltura ha dimostrato la presenza di determinati germi, e al numero ancora più esiguo delle osservazioni concernenti il rapporto causale, direttamente o indirettamente dimostrato fra ittero e germi paratifosi, a me pare sia opportuno segnalare il nostro caso, nel quale la coltura del sangue preso tanto dalle vene periferiche, quanto dalla milza, ha permesso di isolare il *bacterium paratyphi B*; fino ad oggi, nell'ittero infettivo, pare che tale germe sia stato isolato appena in qualche caso.

Con ciò credo anche di offrire un piccolo contributo alla patologia delle infezioni

paratifose, le quali costituiscono un capitolo, se non nuovo, certamente non ancora esaurito dal lato clinico, anatomico e batteriologico.

Ringrazio sentitamente i professori De Blasi, Levi, dott. Sampietro, sotto il cui controllo nel R. Istituto d'Igiene sperimentale, si sono svolte le indagini batteriologiche.

Sunto.

Nell' ultimo decennio sono state descritte varie specie di germi nell' ittero infettivo. Fra le numerose osservazioni cliniche ve ne sono alcune nelle quali si cerca di attribuire valore eziologico ai germi paratifosi.

Nel luglio del 1910, l'A ebbe occasione di isolare dal sangue e dalla milza, in un caso di ittero grave, un germe che in seguito ad esaurienti indagini batteriologiche venne identificato per il *bacterium paratyphi B.* Il caso venne all' esito letale: tanto l' autopsia quanto l' esame isto-patologico dimostrarono le ordinarie lesioni che sogliono riscontrarsi nell' ittero grave, cioè profonde alterazioni degenerative nel parenchima epatico e renale, mentre i vasi biliari apparivano quasi completamente integri; quindi si pensò ad una forma di ittero da infezione ematogena. Fino ad oggi sembra che il *B. paratyphi B* sia stato isolato, nell' ittero infettivo, solo in qualche rarissimo caso. L'A. ha creduto utile segnalare il suo caso non soltanto per la rarità del reperto batteriologico, ma anche per offrire un modesto contributo alla patologia delle infezioni paratifose.

BIBLIOGRAFIA.

W. Kolle e H. Hetsch. *Batteriologia sperimentale e malattie infettive*, 1908, traduzione del prof. De Blasi.

Hermann Brüning. *Ueber infectiösen fieberhaften Ikterus (Morbus Weilii) im Kindesalter, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese des Bacillus proteus fluorescens.* Deutsche med. Woch., 1904, p. 1269.

De Paoli und Givelli. *Klinisch-bakteriologische Untersuchungen über Ikterus gravis bei einer Schwangeren.* Arch. f. Gynäk., Bd. 73, H. 2.

Sacquepée und Fras. *Ueber die Bakteriologie des Ikterus catarrhalis.* Deut. med. Woch., 1905, p 87

Gilbert et Lippmann. *De la réaction agglutinante dans l'ictère.* C.-R. de la Société de Biologie, 26 dec. 1903, p. 1705.

Netter et Ribadeau-Dumas. *Intervention fréquente des bacilles paratyphiques* A *de Bryon et Kayser dans l'étiologie des ictères fébriles.* C.-R. de la Société de Biologie, 1905. p. 436.

Schmidt. Wien. klin. Woch., 1902.

G. Banti. *Anatomia patologica.* Vol. I, p. 135.

A. Zeri. *Sopra alcuni rapporti patologici del rene nell'ittero.* Il Morgagni, n. 10, 1904.

F. Blumenthal. *Die Colityphusgruppe in ihren Beziehungen zu den Erkrankungen der Gallenwege.* Deut. Archiv für klinische Medizin, 1907, p. 569.

Widal et Abrami. Sem. Méd, 1908, p. 563.

Roger. *Cholecystite à bacille paratyphique.* Sem. Méd., 1908, p. 95.

A. Carducci. *Ittero infettivo da un bacillo affine ai paratifosi.* Bollettino della Società Lancisiana degli Ospedali di Roma, fasc. 1, anno XXVIII.

Queirolo. *Ictère épidemique.* Sem. Méd., 1909, p. 501.

Joltrain et Quénu. Sem. Méd., 1909, p. 117.

Hüffell. *Ikterus gravis.* Deut. med. Woch., 1909, p. 455.

Id. *Ictère infectieux bénin hématogène au cours d'une septicémie paracolibacillaire.* Presse Méd, 1909, p. 926.

Lemierre, Widal, Bénard. Sem. Méd., 1909, p, 609.

Debove, Achard, Castaigne. *Maladies du foie et des voies biliaires.* Paris, 1910.

Abrami. *Ictère hématogène streptococcique au cours d'une septicémie puerpérale.* Sem. Méd., 1910, p 117.

O. Scheel. *Ictère infectieux.* Sem. Méd., 1910, p. 237.

Tip. Nazionale di G. Bertero & C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVIII | Roma, maggio 1911 | Vol. XVIII-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

MANICOMIO DI ROMA

Prof. G. MINGAZZINI

Un caso di cecità psichica
(afasie ed aprassie)

per il dott. GIANNULI FRANCESCO.

La sintomatologia delle lesioni del lobo occipitale, nelle linee generali, è rimasta quella che il Munk (1) ci descrisse nelle sue celebri esperienze sul lobo occipitale del cane. Quei medesimi fatti che la fisiologia sperimentale aveva intravisti negli animali, con una forma più circonvoluta e complessa, noi trovammo riprodotti nelle lesioni del lobo occipitale dell'uomo, nel quale lo sviluppo, invero sorprendente, raggiunto dal mantello cerebrale, la ricca rete di rapporti associativi che si è venuta stratificando nei diversi piani della sostanza midollare e di quella corticale, ne dà ragione della speciale fisonomia che caratterizza questi quadri clinici. Per ognuno di essi noi vedemmo riflesse una serie di dissociazioni anatomiche e funzionali, di talchè fu necessario un lungo e laborioso lavoro di critica e di selezione, per addivenire a quella mirabile analisi delle diverse aree corticali della sfera ottica, che segnò uno dei migliori trionfi della neuro-patologia moderna.

Allo studio clinico ed anatomico, negli ultimi tempi, seguì la critica psicopatologica dei fatti osservati e questa giovò a liberare questo capitolo da una

ingombrante tautologia che, per lungo periodo di tempo, ha annebbiato la limpida semplicità dei fenomeni clinici.

Lo studio del malato del quale riporto la storia clinica ed il reperto anatomico, mi ha dato l'opportunità di riandare col pensiero al dottrinale delle lesioni del lobo occipitale e, per analogia, mi ha spinto ad uno sguardo d'insieme sul dottrinale della patologia del linguaggio.

L... P..., impiegato a riposo, di anni 77. Non tarato dal lato gentilizio; nei suoi precedenti morbosi personali, non vi furono malattie degne di rilievo. Non lues, non alcool, ebbe soltanto dopo i 40 anni manifestazioni cutanee erpetiche ed accessi di podagra. L'inizio della malattia che lo condusse al Manicomio fu repentino e fu determinato da un *ictus* che lo colpì per strada. I parenti asserirono che un giorno, secondo il solito, l'infermo uscì di casa per la passeggiata del pomeriggio, ma quella sera non rincasò all'ora consueta. Fu atteso invano sino ad ora tarda; i figli non vedendolo venire, e presagendo una qualche jattura, ne interessarono la questura. Gli agenti di città rintracciarono l'infermo che vagava come disorientato ed intontito per luoghi eccentrici della città, era tutto inzaccherato di fango. Condotto a casa non seppe dar notizia di quanto gli era accaduto; comprendeva vagamente i discorsi che gli si rivolgevano e dava risposte poco concludenti, però aveva la smania di tutto toccare ed agli astanti parve che guardasse di sbieco. La notte stette calmo e la mattina seguente, quantunque fosse più rinfrancato e si esprimesse in maniera più intelligibile, per ordine medico, fu tenuto a letto. Continuò la tendenza a voler tutto prendere, però non riusciva a scegliere quegli oggetti dei quali sentiva il bisogno. Gli episodi i più stravaganti furono narrati dai congiunti, episodi dovuti non solo al difetto di ricognizione visiva, ma anche ad un difetto di orientazione nella propria casa; quando si fu alzato da letto, gli capitò spesso di andare in cucina invece di dirigersi verso la stanza da studio, di infilare la porta di casa invece di entrare in camera da letto. Comprendeva discretamente i discorsi e dava qua e là risposte adeguate, però non riusciva a denominare gli oggetti o a domandarli quando ne fosse stato costretto dal bisogno. Al 25° giorno dal primo, fu sorpreso da un secondo *ictus*, in conseguenza del quale, si notò una perdita quasi completa della parola spontanea ed una perdita più grave dell'intelligenza della parola parlata. Non fu più capace di compiere un qualsiasi movimento intenzionale che fosse stato coordinato ad uno scopo; faceva con le mani i movimenti più stravaganti e bizzarri non coordinati ad una finalità. I medici ne consigliarono l'internamento al Manicomio.

All'esame obbiettivo si notarono i fatti seguenti: costituzione scheletrica regolare, masse muscolari piuttosto ipotrofiche ed ipertoniche; numerosi tofi nei capi articolari delle ossa delle mani, deformità ossee nei piedi, dovute a processi di artrite deformante. All'esame degli organi respiratorî si notarono rantoli confluenti a medie e piccole bolle alle basi di ambedue i polmoni, più diffusi nel polmone di sinistra. L'area di ottusità cardiaca debordava circa due dita trasverse al di là del margine sternale destro, la punta batteva sulla sesta costola lungo la mammillare, il primo tono sulla punta era impuro, in secondo tempo sul focolaio aortico si avvertiva un leggiero soffio. Il polso era celere, duro, teso, aritmico. Gli organi addominali si riscontrarono nei limiti fisiologici, negativo risultò l'esame dell'orina.

Dal punto di vista neurologico si notò che, allo stato di riposo, ambedue i solchi naso-labiali erano profondi, il destro più accentuato del sinistro. Nel parlare la zona mimica orale di sinistra più mobile di quella di destra, nell'atto di digrignare i denti ambedue le pliche naso-labiali erano egualmente profonde. La lingua non era deviata nel cavo orale, non si riuscì a fargliela protrudere.

Non vi era resistenza ai movimenti passivi negli arti di sinistra, una leggiera se ne notò negli arti di destra.

Il malato camminava con passi ampli, strisciando per lo più entrambe le punte dei piedi, non si notarono fatti paretici evidenti a carico degli arti, si notò solo una ipertonia muscolare in quelli di destra.

Nella sfera dei riflessi si notarono mobili le iridi in entrambi gli occhi; una leggiera accentuazione presentarono i riflessi tendinei ed aponevrotici degli arti di destra in confronto di quelli di sinistra.

Non si prestò il malato ad un esame dettagliato della sensibilità specifica e di quella generale; all'esame anche grossolano e sommario del campo visivo fatto con lo stimolo luminoso di una lampadina elettrica, si potè dimostrare la emianopsia laterale omonima destra. Agli stimoli dolorifici reagiva egualmente vuoi nella metà sinistra del corpo, che nella metà destra.

Normali gli sfinteri del retto e della vescica.

Il malato stava sempre in atteggiamento di attesa, guardava intorno a sè con mimica interrogativa, lo sguardo era vagante ed inespressivo, ricordava quello dell'amaurotico. L'infermo era capace di prestare attenzione, per un certo tempo, purchè ne fosse stato sufficientemente stimolato; scarsissima l'attenzione spontanea. Nei replicati esami eseguiti in ordine ai disturbi del linguaggio si rilevarono i seguenti fatti: pronunziava bene solo pochissime parole e propriamente quelle riflettenti il proprio nome e cognome, il paese nativo, il nome della moglie, pronunziava anche correttamente qualche frase esclamativa di uso abitudinario, erano sempre bene pronunziate le bestemmie, il patrimonio espressivo verbale era quindi ridotto alle proporzioni che di solito si riscontrano negli afasici motorî, aveva però una tendenza alla verbigerazione, costituita da *jargon* e a preferenza da frammenti di parole, qua e là si notava qualche rara parafasia.

La ripetizione di quelle parole che fossero state ripetute reiterate volte e ad alta voce all'orecchio del paziente, era per lo più possibile, soventi volte la ripetizione era parafasica.

Comprendeva soltanto le domande più elementari e più comuni, comprendeva ed eseguiva solo i seguenti comandi: « Alzati!... va via!... cammina!... mettiti a sedere!... »

Come si è detto, egli era capace di ripetere molte parole, però i simboli verbali acustici avevano perduto per lui qualsiasi significato, poichè il nome di un oggetto non riusciva a svegliargli l'immagine mnemonica relativa, nè questa poteva suscitarsi mediante la immagine attuale dell'oggetto medesimo che gli si fosse messo dinanzi agli occhi, così, per esempio, egli ripeteva bene la parola *spilla*, ma non prendeva la spilla quando gli si comandava, nè riusciva a denominarla pur avendola nella mano. Mancava del tutto la identificazione secondaria degli oggetti, non riuscì mai a prendere o ad indicare uno dei tanti oggetti di una serie che aveva davanti a sè. Una sol volta riuscì a prendere l'orologio (dopo aver più volte errato, prendendo ora lo stetoscopio, ora il calamaio, ora le chiavi, ecc.), essendo stata la sua attenzione richiamata dal tic-tac dell'oggetto. Nè erano sufficienti le immagini tattili a suscitargli l'immagine mnemonica visiva, ed infatti, che è tutto dire, non riuscì a riconoscere e denominare un *panino* che aveva fra le mani, nè si coprì col *berretto* che gli fu dato, quantunque tremasse dal freddo.

Non era capace di eseguire i movimenti intenzionali i più usuali e comuni e non è quindi a parlare di scrittura o di mimica; nello esame di questa sfera si notò che l'infermo eseguiva solo quei movimenti di natura quasi riflessa, come ad esempio il movimento del cacciarsi le mosche, il movimento di difesa, il movimento del grattarsi, quello di prensione; occorreva imboccarlo nell'ora dei pasti e spogliarlo e vestirlo come un bambino. Lasciato in balìa di sè se ne stava per lo più immobile; ma qualora gli si fosse messo avanti un qualsiasi oggetto, ne faceva un uso del tutto improprio: spesso lo si vide orinare nella scodella della minestra o nel berretto e qualora durante il pranzo gli si fosse messo fra le mani il bicchiere pieno d'acqua od il cucchiaio, egli o li metteva in tasca o lasciavali cadere al suolo.

Per tali sintomi si fece diagnosi di *cecità psichica, consecutiva a rammollimento del lobo occipitale sinistro.*

Il malato visse in tale stato per circa due anni, al cadere dei quali morì per una bronco-polmonite.

Al tavolo anatomico si osservarono i seguenti fatti: nulla a carico delle ossa del cranio, salvo qua e là qualche lieve ispessimento. La dura più ispessita del

normale, si distaccava facilmente dalla calotta. La pia presentò numerose granulazioni del Pacchioni; era liscia, alquanto iperemica, ma si distaccava bene dai giri cerebrali, tranne in corrispondenza del lobo occipitale di sinistra; difatti laddove nulla di notevole si notò a carico dell'emisfero cerebrale di destra, nella regione del lobo occipitale di sinistra si notò questo lobo in gran parte riassorbito e sostituito da una cisti ripiena di liquido sieroso, su di essa passava a ponte la pia. Erano riassorbiti, in gran parte, i giri occipitali medio ed inferiore, nonchè la metà posteriore ed inferiore del cuneo e la metà posteriore della calcarina. Al tatto si notò che il rammollimento aveva interessato anche il giro temporale medio ed inferiore nella loro porzione più posteriore, la parte posteriore del lobo fusiforme ed in parte del lobo linguale.

Nel taglio orizzontale si osservarono dilatati i ventricoli cerebrali; inoltre si notò che il centro ovale del lobo parieto-occipitale di sinistra era in gran parte scomparso e sostituito da liquido gelatinoso. Questo focolaio di riassorbimento filava all'avanti ed all'esterno e si spingeva nel centro ovale del lobo temporale, arrestandosi molto anteriormente nella sotto-corticalità della seconda e terza temporale di sinistra.

Il talamo ottico di sinistra ridotto della metà, paragonato col talamo ottico di destra. Nulla si notò a carico del tronco dell'encefalo e del midollo spinale.

Un processo di bronco-polmonite ipostatica nel lobo inferiore di ciascun polmone fu notato all'esame degli organi interni. Il cuore aumentato di volume prevalentemente nella sezione di destra, miocardio flaccido con atrofia bruna delle fibre muscolari, ateromasiche le valvole, ateromasia e dilatazione dell'aorta, indurite e tortuose le coronarie.

Il fegato si notò alquanto aumentato di volume, congesto, duro, a superficie liscia, al taglio si notò la colorazione noce moscata. Milza piuttosto dura, liscia, aumentata leggermente di volume, tutte le caratteristiche della milza da stasi. I reni di peso e volume normale, a superficie liscia, capsula non aderente, piuttosto duri, di colorito rosso scuro alla superficie di taglio, molto evidenti i glomeruli.

Fu successivamente indurito il cervello nel liquido di Müller e fu opportunamente preparato l'emisfero sinistro per farne tagli frontali seriali, che furono colorati alla Weigert-Pal.

I tagli praticati in corrispondenza dell'opercolo frontale e dell'opercolo rolandico e della regione rolandica, non sono stati qui riportati, poichè non presentarono lesioni evidenti col metodo di colorazione prescelto. I tagli che io qui riporto sono quelli che più direttamente illuminano la sindrome clinica, essi ne dànno l'idea della vastità della lesione e ne circoscrivono i confini, non sono però adatti per studiare i rapporti anatomici fra corteccia e tronco del cervello. In altro lavoro mi fermerò sulle degenerazioni del corpo genicolato esterno secondarie al rammollimento del lobo occipitale; per ora sorvolo su qualsiasi questione di dettagli anatomici.

La fig. 1 che qui a fianco ho riportata, riproduce un taglio trasverso che cadde a circa 60 mm. dal polo frontale. Per motivi di tecnica fu asportata dal pezzo che si sottopose ai tagli seriali, tutta quella porzione corticale del lobo frontale che non presentò alterazioni degne di nota nella struttura morfologica.

In questo taglio si circoscrive il limite anteriore del rammollimento, limite anteriore nel quale il rammollimento fila nella sotto-corticalità della seconda e terza circonvoluzione temporale di sinistra, ed in parte interessa la sotto-corticalità del

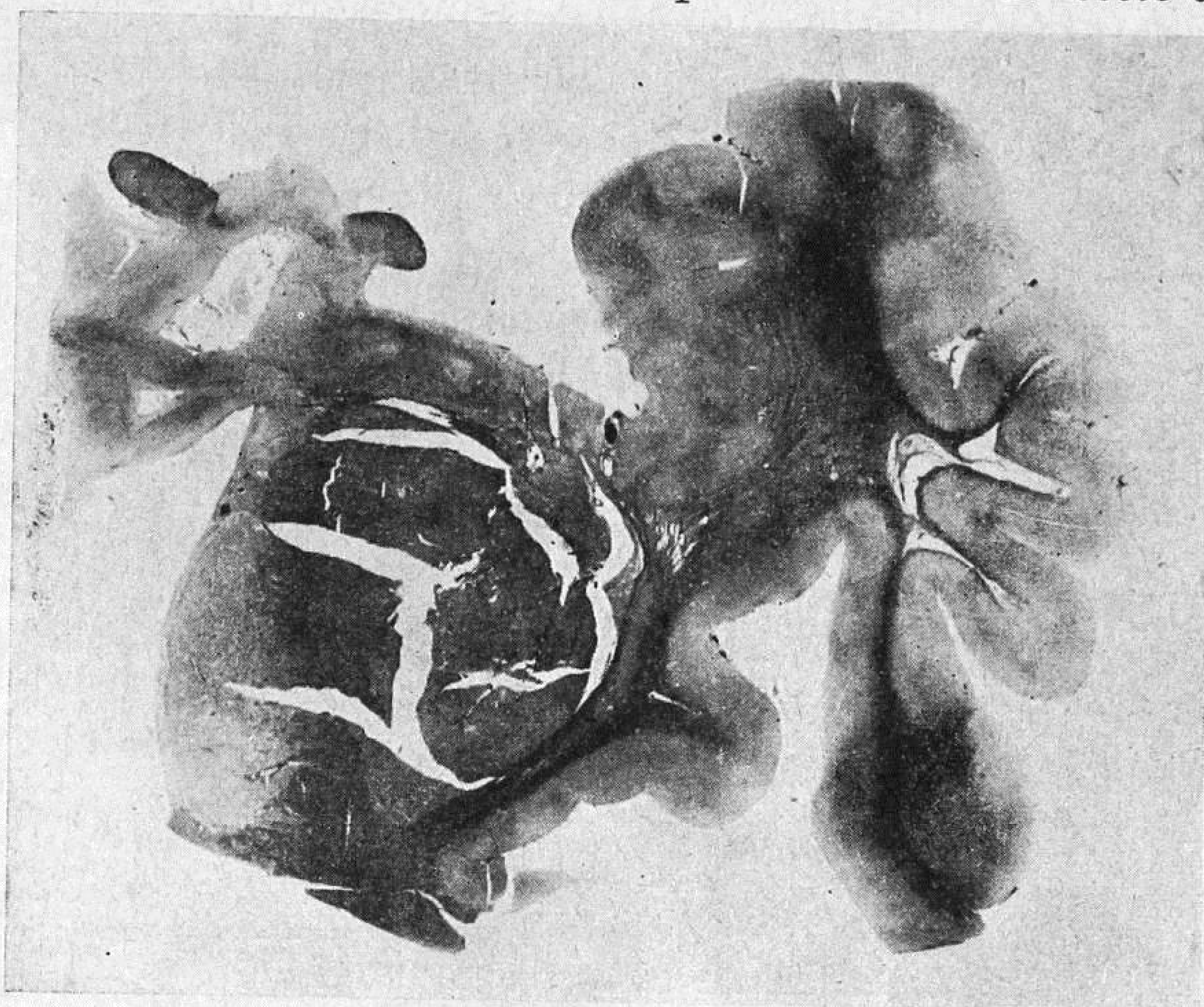


Fig. 1.

piede della prima circonvoluzione temporale, assottigliato e leggermente atrofico. I giri dell'insula di Reil e la loro sotto-corticalità si presentano integri; nessuna

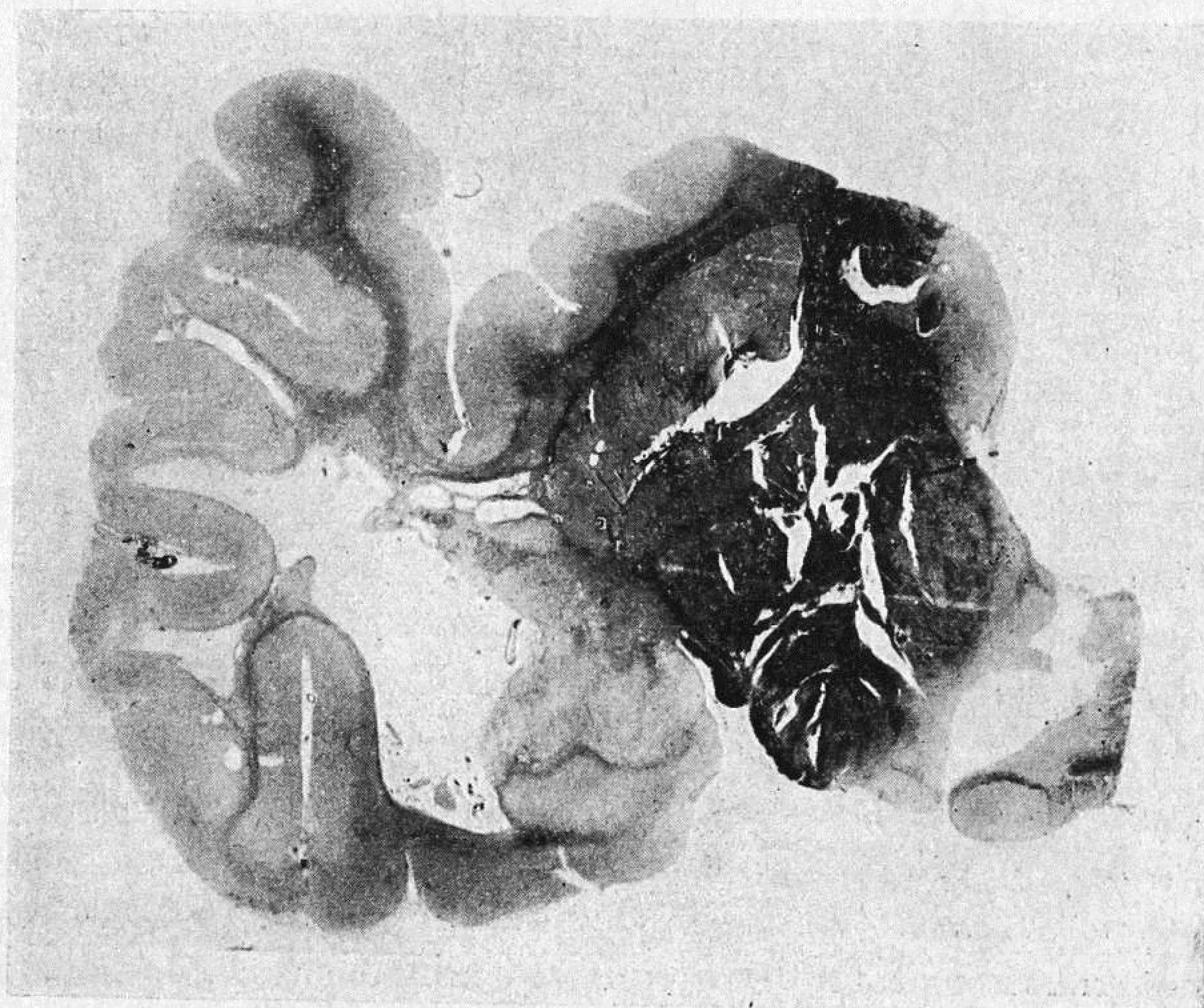


Fig. 2.

lesione si nota nel piede della corona raggiata e nei nuclei della base. La circonvoluzione dell'*uncus* di sinistra gravemente rarefatta, leggermente atrofica, la circonvoluzione del lobulo fusiforme.

La fig. 2 si riferisce ad un taglio frontale che cadde a circa 70 mm. dal polo frontale. In esso si nota come la cavità prodotta dal rammollimento abbia interessato la corona raggiata del lobo temporale in tutta la sua estensione. Sovrasta la cavità la prima circonvoluzione temporale atrofica e la porzione dorsale del giro temporale secondo. Al di sotto del solco marginale posteriore dei giri dell'insula di Reil rimangono solo pochi fasci a rappresentare il *fascio uncinato.* La cavità di nuova formazione ha distrutto tutte le unità anatomiche del centro ovale del lobo temporale, distrutta è stata la cavità del corno sfenoidale del ventricolo laterale appena si riconoscono le vestigia del nucleo dell'amigdala, sono scomparse le radiazioni ottiche di Gratiolet, il fascio longitudinale inferiore ed il peduncolo del terzo segmento del nucleo lenticolare. Il solo strato corticale della seconda e terza circonvoluzione temporale, della circonvoluzione del lobulo fusiforme e dell'*uncus* circondano la cavità lateralmente e nel contorno ventro-mediale. Molto assottigliata si presenta la bandeletta ottica di sinistra, degenerata è la porzione dorso-mediale dei fasci che la compongono. Nulla si nota a carico del caudato del nucleo lenticolare e del talamo ottico di sinistra.

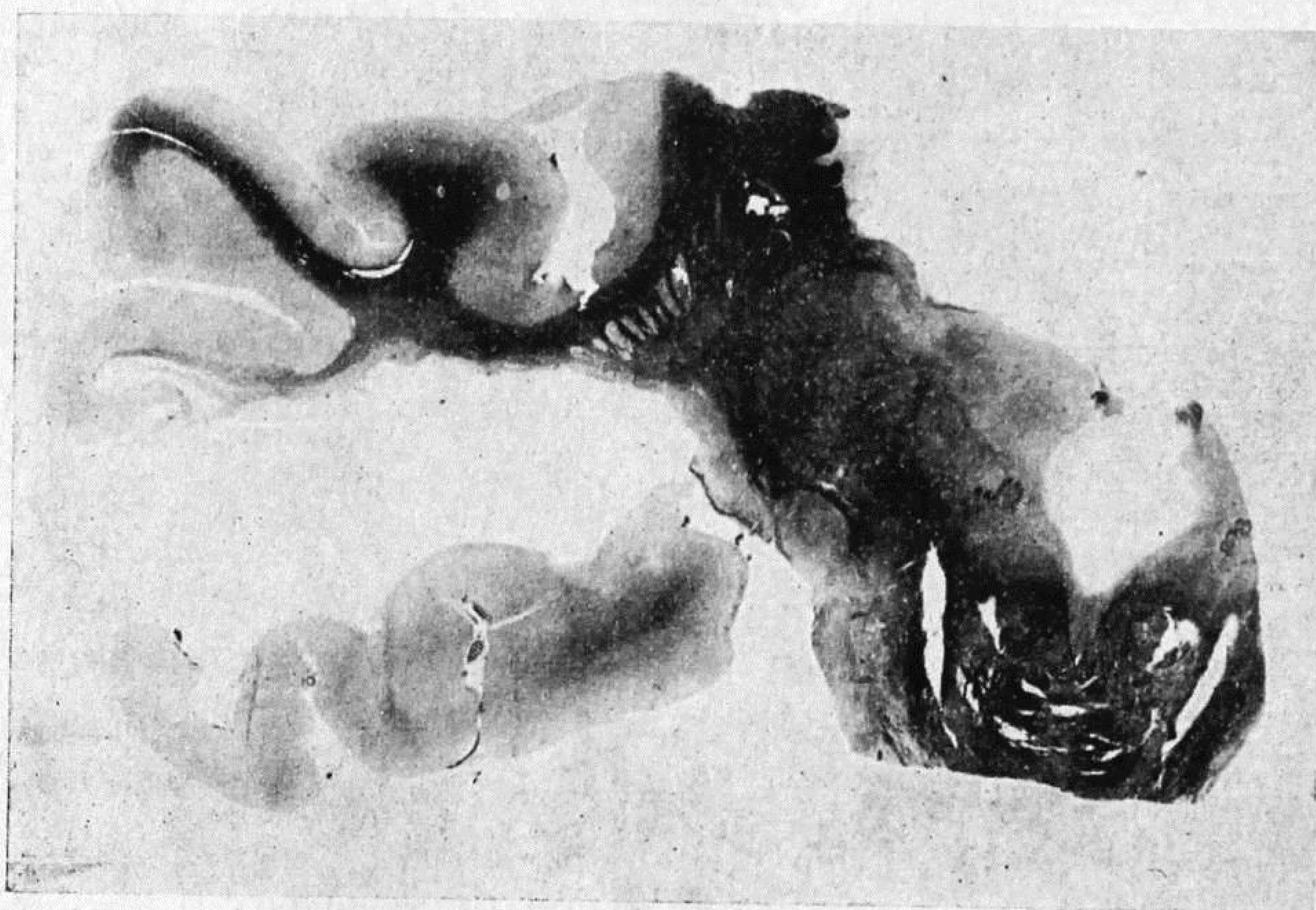


Fig. 3.

Questa figura riproduce un taglio caduto a circa 86 mm. dal polo frontale. La cavità descritta precedentemente si continua, come si vede, anche nei tagli più distali e si estende sempre nella porzione midollare del lobo temporale. Non vi è più traccia del *tapetum,* della cavità del corno sfenoidale, delle radiazioni ottiche, di fibre del fascio longitudinale inferiore. Non si scorge traccia della coda del nucleo caudato, degenerato si presenta il peduncolo posteriore del talamo ottico, degenerata è la zona del Wernicke e la porzione dell'ilo del corpo genicolato esterno, della quale non rimane che uno straterello di fibre ventrali. Integra è la zona reticolare del talamo ed il talamo, a questo livello, appare abbastanza bene conservato, integra la regione retro-lenticolare della capsula. Ridotto di volume il corpo genicolato interno di sinistra; degenerati sono i fasci i più laterali del piede del peduncolo.

Dorsalmente alla cavità si nota la prima temporale ed un giro della seconda parietale leggermente atrofico, ventralmente la porzione corticale soltanto della circonvoluzione dell'*uncus* e del lobulo fusiforme, lateralmente si scorge uno straterello di sostanza cerebrale usurato, che sostituisce la porzione corticale della seconda e terza circonvoluzione temporale.

Questa figura è la riproduzione fotografica di un taglio trasverso che nell'emisfero sinistro cade a 88 mm. dal polo frontale. Le medesime distruzioni, come nel taglio precedente, interessano il corno sfenoidale del ventricolo laterale, il *tapetum*, le irradiazioni ottiche di Gratiolet, il fascio longitudinale inferiore, nonchè la coda del nucleo caudato, il giro dell'ippocampo, ecc. Risalta in questa figura la degenera-

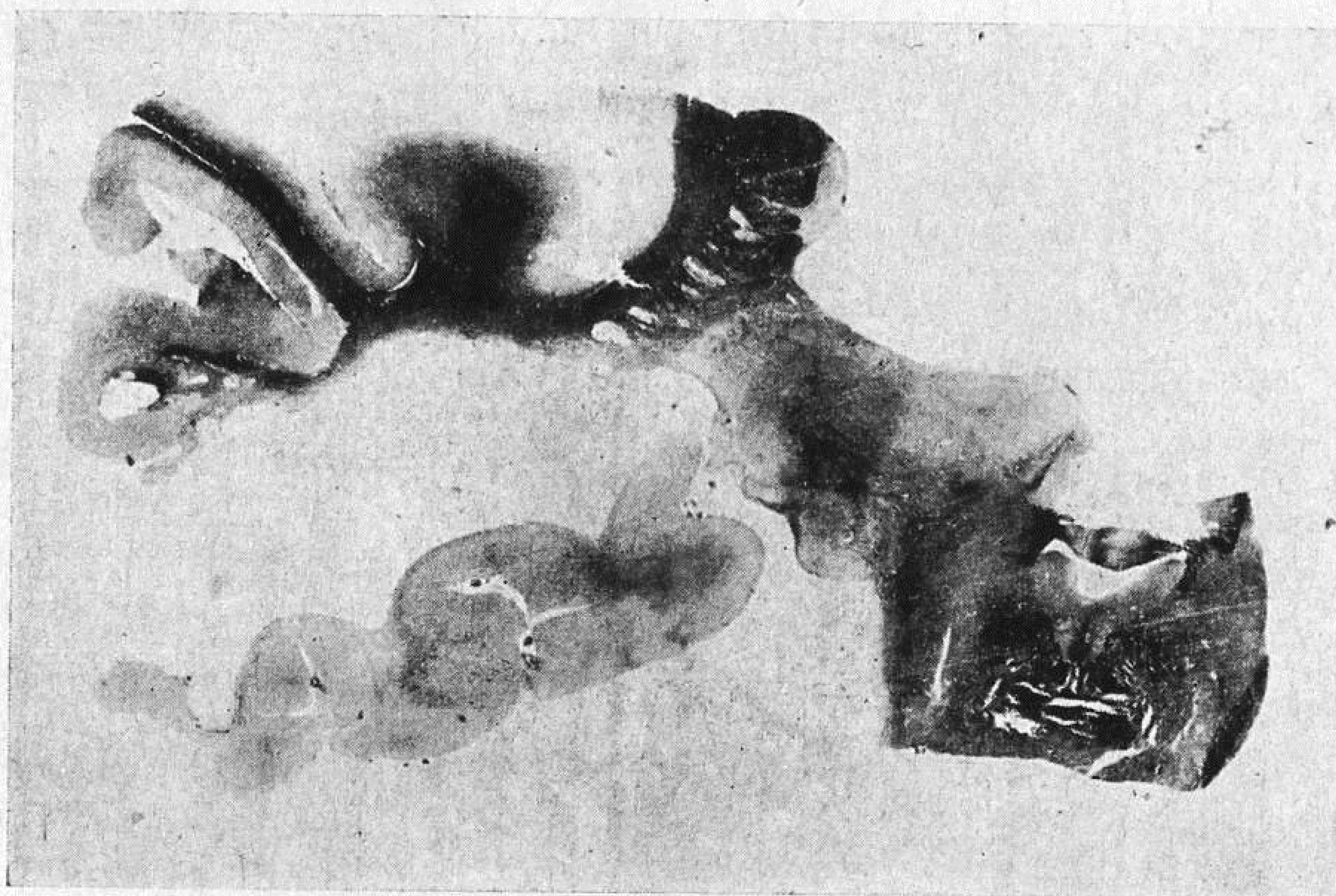


Fig. 4.

zione del corpo genicolato esterno, la degenerazione di tutta l'area della zona del Wernicke, la degenerazione della zona reticolare talamica, la rarefazione e la riduzione rilevante di volume del *pulvinar*. Si continua a notare, in questi tagli più distali, la riduzione di volume del corpo genicolato interno.

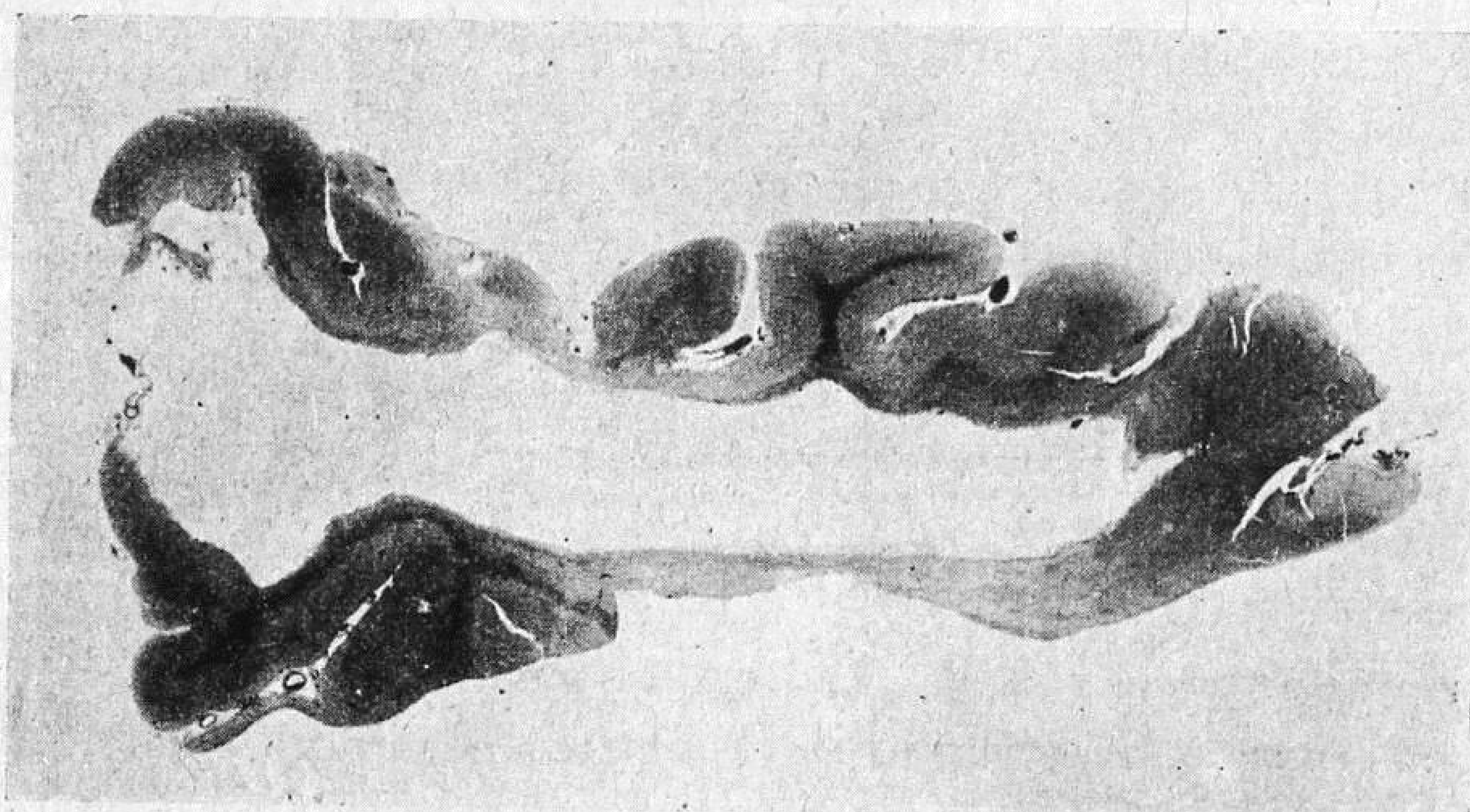


Fig. 5.

Dorsalmente alla cavità di nuova formazione nel lobo temporale si notano conservati gli apici della circonvoluzione parietale seconda e della prima temporale;

ventralmente si nota la porzione corticale del giro dell'*uncus*, della circonvoluzione del lobulo fusiforme; lateralmente la cavità si apre all'esterno per l'usuramento quasi completo della sostanza corticale della seconda e terza circonvoluzione temporale.

Questa figura che riproduce uno dei tagli caduti sull'emisfero sinistro a circa 95 mm. dal polo frontale, ne dà l'idea della vastità e della gravità della lesione. Io non la riporto qui per trarne delle deduzioni d'ordine anatomico, poichè, come facilmente si vede, è difficile persino l'orientamento topografico del taglio. Il punto d'orientamento è costituito dalla sezione trasversa del corpo calloso che sta alla destra di chi guarda la figura. La cavità come si procede distalmente si va ingrandendo a spese del centro ovale del segmento temporo-occipitale. Dorsalmente alla cavità si notano i resti della prima e seconda parietale, lateralmente si vede continuarsi la distruzione già notata nei tagli precedenti a carico della seconda e terza temporale; ventralmente a tale cavità, si intravedono gli avanzi delle porzioni più anteriori dei giri che limitano la scissura calcarina. Quello straterello di sostanza

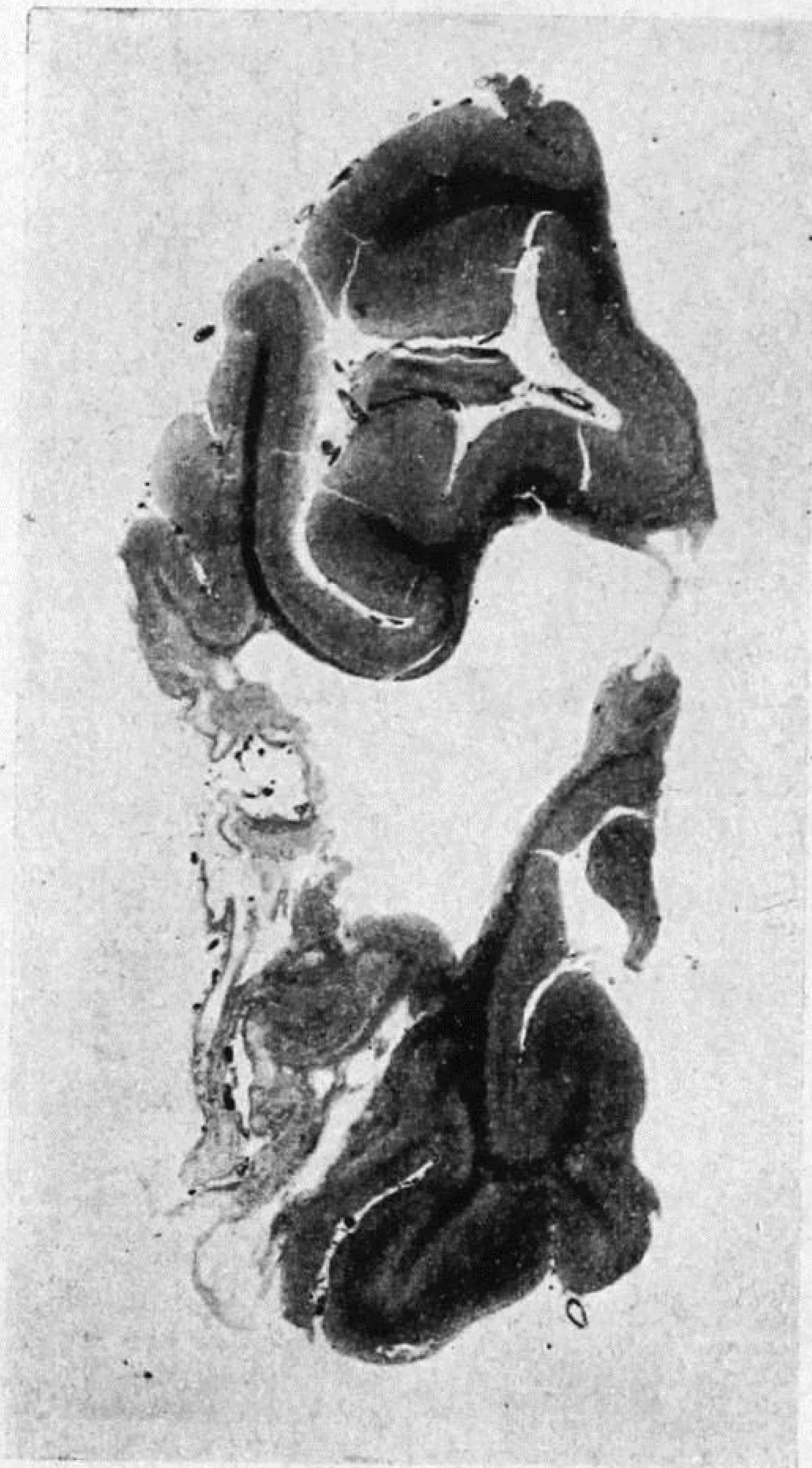


Fig. 6.

amorfa che riunisce questi giri al corpo calloso nelle sezioni ventrali molto probabilmente sta a rappresentare il relitto del pilastro posteriore del trigono, la fascia cinerea. In questo taglio il ventricolo laterale è convertito in una vasta cavità che ha fatto perdere ai tagli dell'emisfero parieto-occipitale l'aspetto e la topografia normale.

Questa figura (6^a) rispecchia uno dei tagli caduto a 133 mm. dal polo frontale; interessa perciò esclusivamente il lobo occipitale. La distruzione di

ALIMENTO MELLIN'S

FORZA ROBUSTEZZA VIGORE ENERGIA VUOL DIRE CERVELLO NERVI OSSA MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III Re d'Italia — **GUGLIELMO II** Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... **si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle** *LL. MM.* **l'Imperatore e l'Imperatrice.**

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Correggio, 26, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25.** Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

zione nosografica e nella diagnosi di localizzazione anatomica. Gli è perciò che abbiamo fatto la diagnosi di cecità psichica in questo malato: in esso invero i fenomeni ottici ebbero il predominio e dominarono la scena morbosa, furono essi che ci orientarono verso l'ipotesi di un rammollimento del lobo occipitale e l'autopsia in gran parte ci dette ragione. Ho detto in gran parte poichè l'apprezzamento più dettagliato di tutte le differenti sindromi, ci avrebbe potuto condurre ad un anatomismo diagnostico molto più esatto. E per educarci ad un metodo di indagine più rigoroso nelle diagnosi di sede delle malattie cerebrali, dobbiamo tener presente che i disturbi fasici considerati in rapporto alla dottrina delle localizzazioni cerebrali, non ci possono dar mai quadri clinici molto netti e sindromi fasiche molto ben definite, ond'è che, per circoscrivere la topografia di una lesione cerebrale, in base a sindromi fasiche, occorre analizzare queste nei singoli dettagli, per ottenere dei risultati diagnostici positivi.

In quest'ordine di rapporti noi non possiamo parlare di afasie; ma di sindromi fasiche: fino a qualche anno fa, abbiamo assistito ad uno schematismo di forme cliniche che contrastava con la complessità dei rapporti che venivano interrotti da una lesione corticale o sotto-corticale; trascinati da comodi schemi scolastici abbiamo creato a tavolino una gran parte delle afasie, facendoci condurre, nell'esame del malato, più dal subbiettivismo dottrinario che dall'obbiettività dei fenomeni clinici. Ma oggi che, per fortuna, lo studio di questo capitolo si va consolidando su rigorose basi anatomiche, l'esperienza ci ammaestra che occorre diffidare di quei quadri clinici matematicamente fissi, che mal si conciliano con lesioni del mantello le quali non possono raggiungere quell'autonomia sintomatica che difficilmente troviamo, non dico nelle lesioni del ponte, ma neppure in quelle del bulbo o del midollo spinale. Da tutto ciò emerge la necessità di dover analizzare ogni caso per sè e di doverlo definire per quel che vale senza riguardi verso i tipi che la patologia ne addita, tipi che riscontriamo soltanto nelle dissociazioni funzionali delle forme nevrotiche. Procedendo in questo studio, scevri da preconcetti, le sindromi fasiche non solo ci offrono degli ottimi criteri per la diagnosi di localizzazione cerebrale, non solo ci illuminano sulle aree corticali che alla funzione fasica presiedono, ma ci illustrano altresì la fisio-patologia e la psico-patologia di una così importante funzione.

Siamo ancora lontani dal poter procedere sicuri in questa analisi, il campo del dottrinale fasico è irto di teorie che si contendono il primato; ma non basta, alla esuberanza delle teorie si accoppia una dovizie di sinonimi o di attributi che rispecchiano la dicitura di questa o quella scuola, ma non rispecchiano la vera essenza del fenomeno che stanno a qualificare, aggiungi che vi ha chi dubita della efficienza vera di alcuni centri specializzati per il linguaggio che parevano acquisizioni scientifiche indiscusse; si è perfino cercato di minare l'essenza stessa del fenomeno fasico considerandolo come espressione di psicosi demenziali. Da tutto ciò risulta la necessità che nell'illustrare un qualsiasi caso di afasia, si debbano esporre le concezioni generali su tale dottrina, ed io cercherò di farlo brevemente, ispirandomi allo stato della questione così come risulta dal dottrinale moderno.

Preziosi elementi clinici, per la diagnosi di localizzazione cerebrale furono ri-

conosciute le afasie, nel periodo scientifico nel quale ai centri corticali del linguaggio fu riconosciuta un'autonomia funzionale ed anatomica. Si era sotto l'impressione di grandi scoperte come quella di Broca e di Wernicke, quindi, battendo il medesimo indirizzo, si vennero successivamente riconoscendo da illustri neuropatologi e nel tempo stesso circoscrivendo sulla corteccia i centri deputati alle differenti sfere funzionanti. In tale periodo vedemmo localizzati i centri delle percezioni elementari, delle impressioni sensorie, visive, acustiche, ecc., vedemmo localizzati e circoscritti i centri di ricognizione secondaria, i centri rappresentativi dei simboli convenzionali del linguaggio e nell'ordine delle sfere motorie, oltre al centro di Broca, sede di simboli motorii delle parole, assistemmo a vivaci dibattiti per localizzare e per circoscrivere il centro dei simboli grafici motorii.

L'enunciazione dell'afasia di conduzione di Wernicke e lo studio delle sindromi derivanti da lesioni sotto-corticali del mantello cerebrale ed inter-centrali della corteccia cerebrale, infirmarono alquanto l'autonomia dei centri e crearono le afasie sotto-corticali e quelle trans-corticali esponenti patologici di dissociazioni anatomiche e funzionali inter-centrali. Un nuovo colpo fu portato all'autonomia dei centri con la scoperta delle neuro-fibrille, le quali, indebolendo il concetto autonomo della cellula, venivano implicitamente ad infirmare quella dei centri più elevati della corteccia. Naturalmente alle varietà di afasie già esistenti altre se ne aggiunsero e nel campo delle afasie trans-corticali i quadri clinici finirono col perdere la fisonomia fasica, per assumerne un'altra che più li assomigliava a sindromi demenziali. In quest'ordine di fatti fummo spinti in un campo del tutto speculativo, fu quindi necessario che il Marie ci avesse richiamato alla realtà, mercè un gelido nichilismo dottrinario che ci indusse a discutere nientemeno sulla esistenza stessa del centro di Broca. Nel mentre questa tendenza reattiva si andava iniziando, altri valori sono entrati ad arricchire questo dottrinale e cioè il concetto dell'aprassia di Liepmann, ed il concetto delle afasie tattili, mercè i quali un'altra sorgente sensoriale di ordine recettivo si è aggiunta a quella acustica ed a quella ottica, come elemento essenziale allo sviluppo dell'edificio fasico. L'elemento tatto era entrato, per via indiretta, nel meccanismo delle afasie, per opera del Freud, e costituiva un elemento differenziale sintomatico che caratterizzava l'afasia ottica descritta da questo autore. L'enunciazione e la dimostrazione di questi altri due valori, ci ha spinti naturalmente ad una concezione più larga e nel tempo stesso più semplice di tutto il meccanismo fasico ed a ciò siamo stati indotti dalla critica psico-patologica rigorosa dei singoli fenomeni per sè, che ha permesso di avere di tutto un complesso di fatti che sono apparsi finora slegati, un unico concetto generale. Verso questa meta molto probabilmente ci condurranno le rigorose osservazioni cliniche e le severe ricerche anatomiche e giova qui notare, per la verità, che la norma seguita da tutti i disturbi fasici, consiste nella compromissione simultanea di varie sfere funzionanti e che lo scopo del clinico è quello di sceverare i diversi ordini di disturbi qualitativi e quantitativi del linguaggio e coordinarli verso la diagnosi in relazione alla importanza gerarchica di ciascuna sfera sensoriale, poichè, come si è detto, è il criterio quantitativo il solo che, il più delle volte, ci orienta di fronte ad un complesso di fenomeni di natura dissociativa.

Certo di questa funzione così complessa e così elevata sulla quale s'impernia tutta la evoluzione del sapere umano, i coefficienti statici e dinamici ridotti alle loro più elementari espressioni, non sono molto differenti da quei medesimi coefficienti che regolano il più semplice riflesso spinale. Come per il determinarsi di un riflesso spinale, occorre una via afferente, una stazione centrale gangliare ed una via efferente, così per estrinsecarsi questi alti coefficienti verbali occorrono vie afferenti o di recezione costituite dalle sorgenti sensoriali acustiche, ottiche, tattili, olfattive, gustative, ecc., di stazioni centrali nelle quali venga elaborata tanta dovizia di sensazioni, corteccia cerebrale; e di vie efferenti o vie motrici o prassiche le quali sono analoghe alle vie efferenti motrici della midolla spinale e nel linguaggio costituiscono l'esponente plastico di tutto un vasto lavorio rappresentativo. In questa mia analogia fra una funzione riflessa spinale tanto elementare e quell'alto riflesso che si denomina linguaggio io veggo, riprodotto sotto una forma anatomica, lo schema ideato dal Wernicke per spiegare il meccanismo del linguaggio: l'autore, a differenza di tutti gli altri, aveva fissato questo elevato meccanismo su tre vie principali: una via di recezione o psico-sensoriale, una via intra-psichica ed una via di proiezione o psico-motrice.

La via afferente ottica per la sua costituzione anatomica, per l'ampiezza delle catene nevroniche e per le sue molteplici stazioni gangliari molto distanziate fra loro, è stata quella che ci si è rivelata nella sua essenza mediante lo studio delle localizzazioni cerebrali ed ha costituito come un tipo anatomico e clinico che ci ha permesso di stabilire analogie più o meno perfette con altre vie afferenti sensoriali. Io non starò qui a fare la storia ed a descrivere quelle che ormai sono cognizioni comuni di anatomia e fisiologia a formare le quali nel campo neuro-patologico tanta parte presero il Monakow (2), Wilbrand (3), Forster (4), Henschen (5), ecc., e riferentisi alle lesioni di neuroni periferici; certo da questi studi noi abbiamo ricavato un tesoro di dati clinici che ci mettono in grado di diagnosticare le lesioni del nervo ottico, del chiasma, del corpo genicolato esterno, del pulvinar, delle radiazioni ottiche, e per opera specialmente di Henschen noi abbiamo potuto conoscere i rapporti fra l'innervazione periferica ed il centro percettivo corticale risiedente nelle circonvoluzioni della calcarina e per le celebri esperienze del Munck confermate dal Goltz e da molti altri, ci venne dimostrato che nella corteccia occipitale non solo si circoscrive un centro corticale percettivo; ma un centro più propriamente psichico, quello cioè nel quale si elaborano le ricognizioni secondarie o rappresentazioni psichiche di ogni percetto e questo si localizzò nelle circonvoluzioni occipitali (1ª-2ª-3ª). Ma si andò ancora più avanti differenziando corticalmente i centri rappresentativi delle immagini simboliche verbali e per opera del Dejerine si circoscrisse quest'area corticale nella regione parieto-occipitale, nel giro angolare, le lesioni del quale ne dettero la cecità verbale.

Dalle esperienze fisiologiche praticate sugli animali e dallo studio delle localizzazioni cerebrali nell'uomo, il nosografismo clinico delle vie ottiche possiamo dividerlo in due grandi gruppi: nelle sindromi dipendenti da lesioni delle catene neuroniche proiettive ed in quelle delle stazioni centrali. Mi fermo per il momento al nosografismo di quelle lesioni che colpiscono la via afferente e le stazioni centrali;

non parlo della via efferente la quale, essendo comune tanto per la via ottica, quanto per l'acustica e per la tattile, val meglio trattarne a parte per evitare superflue ripetizioni.

Le sindromi appartenenti al primo gruppo sono costituite dalle differenti riduzioni della forza visiva, dalle limitazioni del campo visivo, dalle emiopie segmentarie mono- o bilaterali, dalle acromatopsie e discromatopsie, dalla cecità, da fenomeni irritativi e paralitici, in una parola, che variano a seconda della sede e della natura del processo morboso. Nel secondo gruppo, l'emianopsia laterale omonima, quella bilaterale con integrità della visione maculare, l'emiacromatopsia, la cecità corticale, la cecità psichica, l'alessia con emianopsia laterale omonima destra, l'alessia pura, l'afasia ottica, fenomeni irritativi (illusioni ed allucinazioni visive).

Ora pur tenendo presente la differente morfologia anatomica della sfera ottica, di quella acustica e di quella tattile, quando, dopo aver riassunta la serie delle sindromi cliniche che ci si sono rivelate parte nel campo delle localizzazioni cerebrali, parte nel campo delle malattie funzionali, avremo dato ad esse uno sguardo d'insieme, ci accorgeremo dell'analogia perfetta che esiste nel meccanismo funzionale di queste tre sfere sensoriali in relazione al linguaggio, ed una tale analogia prova che il patrimonio verbale, alimentandosi da sorgenti plurisensoriali ed evolventesi attraverso compensazioni e supplenze unisensoriali, arriva alla formazione di unità simboliche rappresentative che si proiettano all'esterno sulla medesima via motrice sulla quale si proietta morbosamente la disgregazione simbolica delle singole sfere recettive.

Dissi che le vie ottiche furono più conosciute delle altre ed invero, per quanto si riferisce alle delimitazioni corticali delle differenti aree acustiche, non si fu egualmente fortunati vuoi nel campo sperimentale vuoi in quello clinico. Conosciamo in gran parte le catene dei nevroni delle vie afferenti acustiche e parlo solo di quelle più strettamente in rapporto con il senso uditivo, non entro in merito a quella funzione dell'acustico che riguarda funzioni prevalentemente statiche rappresentate perifericamente dal nervo vestibolare. Le vie afferenti acustiche trovano nei nuclei del IX una importante stazione gangliare, nel bulbo, attraverso il ponte, prendono la via del lemnisco laterale per giungere ad una seconda stazione gangliare, l'eminenza bigemina posteriore, di qui si passa ad una terza stazione, il corpo genicolato interno, per raggiungere in modo definitivo la corteccia dei giri temporali.

Quali le aree percettive corticali dell'acustico, quali quelle psichiche, quali quelle più propriamente verbali? Occorre affermare, *a priori*, che nulla di accertato vi è sulla delimitazione dell'area percettiva: il Munk, Luciani e Tamburini (6), Ferrier (7), Goltz (8), Bechterew (9), Larinow (10), Alt e Biedl (11) ecc. circoscrissero approssimativamente quest'area nella metà basale della circonvoluzione postsplenica, di quella ectolaterale, della sovra-silvica e dell'ectosilvica del cane. Con lesioni più o meno estese di questo territorio si ebbero negli animali ora la sordità corticale ora la sordità psichica. Nel campo clinico non fummo più fortunati inquantochè nessun caso ci si fu offerto con lesione tanto circoscritta da risolvere questa importante questione nei riguardi della dottrina delle localizzazioni cerebrali. Il caso di sordità corticale pubblicato da Wernicke e Friedländer (12) presentò nel-

l'emisfero sinistro una gomma che colpiva la parte posteriore della prima e seconda temporale ed in quello di destra una identica lesione interessò la parte più posteriore della prima temporale, tutto il giro sopra-marginale e parte di quello angolare; ma la sindrome clinica non fu così pura da rendere il reperto, a tale scopo, dimostrativo. Un altro caso fu pubblicato da Pick (13) qui si trattò di un vasto rammollimento tanto del lobo temporale di sinistra quanto di quello di destra, lesione troppo estesa quindi non può servire di base ad un qualsiasi orientamento di localizzazione per la sordità corticale.

Le medesime ragioni tengono incerta la delimitazione dell'area corticale che produce la sordità psichica; ad illustrare questa sindrome nell'uomo avemmo il caso di Dejerine e Serieux (14) che ha un indiscusso valore, perchè corredato da una dettagliata relazione clinica e dal reperto anatomico macro e microscopico. In questo caso con un quadro netto di sordità psichica si trovò un rammollimento bilaterale che aveva interessato le tre circonvoluzioni temporali.

Rimane come fatto indiscusso il centro di Wernicke quale area corticale che determina nell'uomo la sordità verbale; però le recenti discussioni sulle afasie e gli studii praticati sull'insula del Reil, tendono ad allargarne di molto i confini, tanto che oggi si preferisce parlare di area acustica e non di centro acustico.

Ma se non si fu fortunati nel delimitare queste aree corticali nel campo clinico, astrazion fatta dalle varianti sintomatologiche dovute alla diversa architettura cerebrale, l'analogia fra la sfera acustica e quella ottica si dimostrò perfetta nelle sindromi appartenenti alle catene dei nevroni afferenti ed a quelle delle stazioni centrali. Invero anche per le sfera acustica le sindromi cliniche si dividono in due grandi gruppi: in quello che comprende le lesioni della via proiettiva ed in quello che abbraccia le lesioni delle stazioni centrali. Nella prima abbiamo i differenti gradi di sordità come espressione di fenomeni paralitici e gli acousmi, di differenti specie, come esponenti di fatti irritativi; nel secondo gruppo vi si riscontra la sordità corticale, la sordità psichica, la sordità verbale, la sordità verbale pura; i fenomeni irritativi corticali (illusioni ed allucinazioni acustiche).

Prima di parlare della sfera tattile occorre premettere qualche osservazione. Si disse che il linguaggio, a preferenza, si alimenta dalla sfera acustica e da quella ottica, le altre sfere sensoriali, come si accennò più innanzi, hanno una importanza del tutto subordinata; solo nei ciechi e nei sordo-muti possono le altre sfere acquistare funzioni di vera e propria supplenza. Questa la ragione per la quale nella gran parte dei quadri fasici la sfera tattile ha un' importanza più complementare che diretta. Non è possibile, allo stato delle nostre cognizioni odierne, tracciare una esposizione dettagliata delle vie afferenti tattili; purtroppo sull'anatomia di quest'ordine di vie regna grande oscurità. Esse hanno un largo campo di distribuzione periferica ed un lungo decorso, perchè devono percorrere tutto il midollo ed il tronco cerebrale prima di arrivare alla corteccia, per giunta non decorrono in questi segmenti dell'asse cerebro-spinale riunite in un unico fascio. Noi sappiamo infatti che le vie delle sensazioni profonde con una piccola porzione di vie tattili, ascendono lungo i cordoni posteriori del midollo spinale per giungere ai nuclei dei cordoni di Goll e di Burdak; si decussano nel bulbo ed attraverso la porzione lemniscale dello strato

inter-olivare salgono nel ponte per far parte del lemnisco mediale; più in alto, a livello dei nuclei rossi, attraversano lo strato lemniscale e passano nel talamo, poi alla capsula interna ed alla corteccia. La gran parte però delle vie tattili segue nel midollo spinale il medesimo decorso delle vie per le sensazioni dolorifiche e termiche. Queste vie partono da accumuli di cellule delle corna posteriori della midolla, si incrociano nella commissura anteriore del midollo spinale, passano nel lato opposto e vanno a costituire il fascio spinotalamico della colonna laterale del midollo. Nel bulbo attraversano la *formatio reticularis*, nel ponte costeggiano all'infuori la radice sensitiva del trigemino, in corrispondenza dei peduncoli, passano dorsalmente alla formazione lemniscale, poi raggiungono il talamo. È da osservare che nel bulbo, per un breve tratto, le vie delle fibre dolorifiche e termiche decorrono separate da quelle tattili, per seguire il fascio di Gowers; ma nel ponte si riuniscono di bel nuovo tutte insieme e salgono riunite fino al talamo.

Circa le aree corticali della sensibilità, non posso riandare a tutti gli studi sperimentali che si iniziarono con Hitzig fin dal 1870 e che furono proseguiti da illustri sperimentatori quali il Munk, Goltz ed altri stranieri, ed in Italia, da Luciani, Tamburini e Seppilli. Le vedute moderne si accordano sul concetto di Flechsig che riconosce sul mantello tre grandi aree sensitive: l'area rolandica, l'area del lobo limbico e l'area corticale dei piedi della 2ª e 3ª circonvoluzione frontale e del polo più anteriore del lobo frontale.

Rispetto all'area rolandica è da osservare che, contrariamente all'opinione di coloro i quali ammettevano le aree motorie frammiste a quelle sensitive, le più recenti vedute riconoscono che il solco rolandico divide l'area motrice, che si estende sulla frontale ascendente, dall'area sensitiva, che comprende la circonvoluzione parietale ascendente. Infatti in seguito ad irritazioni praticate da Sherrington e Grünbaum (15) su cervelli di scimmie antropoidi, in base ad esperienze su cervelli dell'uomo, ed in base a ricerche istologiche eseguite da Campbell (16) e Brodmann (17), si è dimostrato che il labbro posteriore del solco di Rolando differisce tanto nella sua funzione, quanto nella sua tessitura anatomica, dal labbro anteriore o motore. In quello motore si riscontrano le grandi cellule piramidali senza strato granuloso, laddove nel labbro posteriore vi è uno strato granuloso molto evidente senza le cellule grandi di Bezt. La lesione di queste aree da me enunciate, cioè di quella rolandica e di quella limbica, produce l'anestesia corticale analoga alla cecità corticale ed alla sordità corticale. Ho parlato delle sole aree rolandiche e di quelle limbiche, poichè delle aree sensitive che Flechsig circoscrive ai piedi delle circonvoluzioni frontali, preferisco non occuparmi, poichè, se lo facessi, dovrei investire questioni complesse di ordine fasico; ma preferisco per ora tralasciare la questione dell'essenza vera del disturbo cinetico derivante dalla distruzione delle circonvoluzioni frontali, poichè siamo in tempi nei quali questo disturbo cinetico del linguaggio si nega al piede della seconda e terza frontale.

Ma oltre a queste aree corticali sedi di disturbi sensoriali elementari, ve ne ha altre che rivestendo caratteri funzionali di associazioni sensorie, quando sono distrutte nell'uomo, ci si rivelano con fenomenologie cliniche che rispecchiano la deficienza o la perdita di organismi sensorii più complessi quali sarebbero il senso

muscolare ed il senso stereognosico, e che, a quanto io penso, costituiscono formule associative di una serie di sensazioni elementari le quali ne dànno sentore di tutta una sintesi abbreviata attraverso la quale passano tutte le sensazioni periferiche per raggiungere la indipendenza funzionale rappresentativa necessaria per mettersi in rapporto con le altre sfere del linguaggio.

La perdita del senso muscolare e l'astereognosia come fenomeni di lesioni cerebrali hanno suscitato vivaci discussioni, ed è tuttora materia di controversie la localizzazione corticale di tali sindromi, nonchè l'essenza semiologica dell'astereognosia per sè. A me sembra che l'astereognosia non rappresenti un deficit di una via afferente elementare sensitiva; credo piuttosto che stia a rappresentare un difetto di identificazione tattile e come tale credo debba essere disciplinata dalle medesime leggi patologiche che governano le agnosie ottiche e le agnosie acustiche. Mi fermo a preferenza sull'astereognosia, poichè ha analogia con i fenomeni fasici; ho parlato e parlerò del disturbo di senso muscolare per la sola ragione che un tal sintoma si è trovato associato all'astereognosia, molto scarsi sono i casi nei quali l'astereognosia si sia trovata del tutto isolata e si sia potuta mettere in rapporto con la funzione di una circoscritta area corticale.

Già il Nothnagel (18) ed il Redlich (19) in base ad una larga casistica hanno potuto affermare che il senso muscolare ha la sua sede corticale nel lobo parietale e successivamente Mills (20), Oppenheim (21), Mingazzini (22), Henschen (23), Grisson e Sänger (24), hanno riconosciuto che focolai della seconda circonvoluzione parietale, porzione più anteriore del giro centrale corrispondente, determinano disturbi del senso muscolare ed astereognosia. A tali vedute si associano Dejerine e Long (25), laddove Spiller (26), Monakow (27), Oppenheim (28) e molti altri, dànno importanza al giro parietale inferiore. In favore di questa tesi, porta un contributo, veramente dimostrativo, il caso di Starr e Mac-Cosh (29).

Si trattò di un giovine di 21 anno sofferente di una epilessia traumatica, che fu trapanato nella regione parietale di sinistra del cranio, un pollice e tre quarti posteriormente all'area corrispondente del solco centrale. Scoperto il cervello si riscontrò un conglomerato di grovigli venosi che venne allacciato e che, essendo stato riconosciuto causa dell'epilessia, venne asportato. In conseguenza dell'atto operativo la regione corticale sottostante alla neoformazione angiomatosa venne interessata e come fenomeno clinico si ebbe la perdita del senso muscolare. Il paziente ad occhi chiusi non si rendeva conto della posizione nella quale l'arto di destra era stata passivamente composta: non riusciva inoltre ad imitare con l'arto di destra le posizioni che si facevano prendere all'arto superiore sinistro. La regione corticale colpita dall'atto operativo comprendeva tutto il giro *supra-marginalis*.

Vi sono poi tre casi nella letteratura che dimostrano le correlazioni esistenti fra sindromi astereognosiche e lesioni del giro parietale inferiore.

Il caso di Grasse A. (30) si riferisce ad un afasico con fenomeni astereognosici nel quale il focolaio morboso si riscontrò nella seconda circonvoluzione parietale, posteriormente alla metà inferiore della circonvoluzione post-centrale.

Il secondo caso è di Monakow (31): l'infermo presentò appena accennato un disturbo della motilità, il senso muscolare e quello stereognosico erano profondamente alterati.

Le circonvoluzioni centrali si trovarono intatte, il focolaio morboso, costituito da un'antica cisti emorragica sita nella *pars medullaris* del giro angolare, si spingeva anteriormente nel giro sopra-marginale.

Il terzo caso è stato pubblicato dal Bruns (32): in questo infermo si trattò di un tumore (sarcoma della dura) della grandezza di un uovo di piccione che poggiava sul lobo parietale superiore non interessando per nulla le circonvoluzioni centrali. Dal punto di vista clinico i fenomeni emiparetici erano appena accennati, laddove molto gravi si presentarono i fenomeni astereognosici e la perdita del senso muscolare.

Dissi già come il senso muscolare ed il senso stereognosico rappresentassero i gradini di un'associazione complessa di sensazioni elementari periferiche, ora aggiungo che essi hanno raggiunto in clinica il carattere di fenomeni gnosici. Dejerine (33) insiste nel voler considerare il fenomeno astereognosico come espressione di lesioni periferiche dei nervi e ciò afferma in contradittorio con Raymond ed Egger (34) che lo ritengono fenomeno di dissociazioni sensorie. Non si può negare che fenomeni astereognosici si abbiano per lesioni dei nervi periferici, però è da osservare che quando un malato per paralisi periferica dei nervi della mano non riesce col tatto a riconoscere la forma di un oggetto, trovasi nelle medesime condizioni di un individuo al quale voi domandate se riesce a vedere un oggetto dopo avergli, con la mano, chiuso gli occhi; ora nè a Dejerine nè a nessun altro men di lui autorevole salterà mai in mente di chiamare agnosico questo soggetto che avete reso transitoriamente cieco.

Data l'analogia perfetta fra questi due fenomeni, non comprendo per qual motivo per la sfera tattile si debba adottare una interpretazione differente da quella che suole darsi per fenomeni analoghi della sfera visiva.

Altri prendendo punto di partenza dal fatto che nei tabici nei quali è sovente turbato il senso di localizzizione, si trovi anche l'astereognosia, tendono a spiegare questo fenomeno come conseguenza di un difetto di localizzazione e di tal parere sono alcuni autori inglesi.

Ora a me pare che il malato di tabe non sia il soggetto più adatto a risolvere una tale questione, poichè in questi soggetti i disturbi sensitivi non sono tutti inerenti ad una sola sfera sensoria, non solo, ma non sono neppure della medesima natura, poichè alcuni sono espressioni di stati irritativi, altri di stati paralitici; ond'è che dalla sommazione di elementi così eterogenei vengono fuori parestesie sensorie le quali non possono esser prese come punti di partenza per deduzioni di ordine unilaterale. Per mio conto tendo a seguire i concetti di Raymond ed Egger ed a riconoscere nel fenomeno astereognosico un fatto agnosico vero e proprio della sfera tattile ed a ciò sono indotto, poichè penso, che le forme degli oggetti si fissano nella nostra mente mediante formule geometriche le quali ci si rappresentano per via ottica e ci si rafforzano con la cooperazione del senso tattile; queste due sfere io credo siano i coefficienti essenziali delle rappresentazioni morfologiche degli oggetti; fra queste due sfere noi siamo autorizzati a riconoscere una vera funzione intima di supplenza, quando ci diamo a meditare sull'afasia ottica di Freud nella quale noi vediamo come la via tattile, a preferenza di quella acustica, sia capace

di supplire addirittura l'assenza di rappresentazioni ottiche. Ma a questi che sono argomenti clinici e psico-patologici, si potrebbe aggiungere qualche ragione di ordine anatomico; ed invero astereognosie trovammo per lesioni corticali del cervello ed in regioni finitime ed in intimi e diretti rapporti associativi con i centri ottici, mi riferisco al giro sopra-marginale ed a quello angolare.

(Continua).

II.

La craniotomia esplorativa nelle localizzazioni patologiche della zona rolandica

per il dott. GIUSEPPE FINZI,

Direttore medico dell'Ospedale civile di Treviso.

Numerosi disinganni sono riservati allo studioso, il quale supponga di poter ricavare criteri sicurissimi per la diagnosi di sede delle affezioni encefaliche dalla dottrina delle localizzazioni così bene sviluppate dai fisiologi.

Spesso la sintomatologia ci conduce a una diagnosi di sede che fisiologicamente è esatta, ma anatomicamente non lo è. La lesione dalla sua sede produce disturbi in regioni prossime del cervello, modificando di queste la circolazione ed il funzionamento, o in regioni lontane per pressione di queste contro la scatola cranica; e il clinico è fatto deviare dalla retta strada.

Vero è che quando si tiene conto scrupoloso della anamnesi e del modo di insorgere della successione dei fenomeni e del reperto ottalmoscopico e di quello del liquido cerebro-spinale, gli errori sono meno facili. Ma non sempre è dato di ottenere una anamnesi esatta nè famigliare, nè individuale, sia per la poca intelligenza dei parenti, che per il genere di vita degli infermi, i quali sfuggono alla convivenza della famiglia; nè sempre i fenomeni morbosi si svolgono con successione lenta da permettere un'analisi ponderata, ma talora anzi invece così rapidamente si succedono e si sovrappongono, che l'ordine della loro successione può riuscire dubbioso. E vi sono inoltre affezioni cerebrali (sia tumori che ascessi), i quali passano silenziosi o quasi per lungo tempo, finchè un brutto giorno, per una modificazione improvvisa (emorragia in caso di sarcomi, rottura in caso d'ascessi), si rivelano con sintomi imponenti e gravi, oppure dànno luogo a morte improvvisa; e ve ne sono altre che dànno sintomi transitorî, disturbando solo temporaneamente le zone vicine; ed altre che insorgono molteplici, ed in qualche zona encefalica si sottraggono alla rivelazione; e infine ancora vi hanno forme di meningite tubercolare, la cui sindrome richiama ad una localizzazione realmente esistente, nelle quali però nullo riesce il giovamento dell'intervento chirurgico.

Tutto sommato, le cause di errore di diagnosi in fatto di malattie encefaliche sono ben numerose; ma molti clinici dànno alle stampe per i giornali e sui libri

tutte le osservazioni, nelle quali la scienza e il loro sforzo intellettuale sono coronati da un successo diagnostico o curativo; ma pochi, troppo pochi, ci espongono i casi nei quali, pure colla perfettissima conoscenza della fisiologia normale e patologica e colla dotazione della più larga esperienza, essi furono tratti in inganno. E si deve supporre che gli errori non sieno poi tanto scarsi, se un nostro clinico tra i più dotti e severi, dopo avere, or sono quasi tre lustri, dimostrato la necessità di ricorrere più spesso che non si faccia alla craniotomia esplorativa, riscrivendo su questo argomento or è appena due anni, si augurava che la chirurgia cerebrale dovesse progredire in modo da permettere o di praticare nel cranio una larghissima breccia, o di procedere in sedute successive a parecchie trapanazioni l'una all'altra vicine. E questa aspirazione non può essere che condivisa da quanti medici hanno avuto pratica di malattie cerebrali, e hanno dovuto deplorare la perdita di qualche vita alle volte per l'impossibilità di una diagnosi esatta, ed alle volte anche, pur troppo, per la inefficacia di un intervento chirurgico, che, pure compiuto col massimo valore, riuscì insufficiente, nonchè alla cura, nemmeno allo accertamento dei dati diagnostici.

Tutte queste riflessioni che ho esposto io ebbi occasione di rivolgere nella mente in questi ultimi tempi, associando a qualche mia amara delusione passata alcune recenti osservazioni, le quali mi fecero persuaso essere opportuno metterci in guardia e ribadire sempre più forte l'avvertimento dei maggiori neuropatologi (e cito l'Oppenheim) *essere possibile che un tumore o un'altra lesione cerebrale, che si annuncia con fenomeni corrispondenti alla regione motoria, risiedano invece nelle zone vicine del lobo frontale o parietale, e valgano di qui ad irritare o anche ad inibire i centri di moto.* Queste osservazioni io credo meritino pertanto di essere rese pubbliche.

Caso I. — La sera del 29 settembre 1908, un tal P... G..., carrettiere, della età di anni 63, rinvenuto lungo uno stradone di campagna in preda ad ubbriachezza, fu accompagnato in carrozza all'ospitale di Treviso per esservi medicato di escoriazioni al capo; sorretto, potè scendere e risalire nella vettura colle proprie gambe. Ritornato alla propria abitazione in campagna, andò a smaltire la sbornia su un fienile. Non si potè capire se da qui fosse caduto di nuovo durante la notte. Sta di fatto però che all'alba del 30 si accorsero i suoi che non muoveva il braccio destro, e a mattino fatto rilevarono che egli era come stordito, che aveva afasia, paralisi della metà destra della faccia e dell'arto superiore destro e paresi dell'arto inferiore dello stesso lato, e inoltre segni di grave contusione al capo; lo ricondussero allora all'ospedale, dove si riscontrò un vasto ematoma sottocutaneo nella regione temporo-parietale sinistra con edema del cuoio circostante, e fu osservato che il P... era in istato di sopore con pupille uguali e midriatiche poco reagenti alla luce, che aveva abolito i riflessi superficiali degli arti inferiori, persistenti i rotulei, e che gli arti dal lato destro erano mossi da contrazioni muscolari involontarie. La diagnosi mia e de' colleghi fu di ematoma epidurale della zona rolandica sinistra; per il che fu consigliata la trapanazione, e questa nel pomeriggio dello stesso giorno 30 fu eseguita dal chirurgo dott. Ernesto Calzavara. Messa allo scoperto la porzione basale delle circomvoluzioni frontale e parietale ascendenti e la base del lobo frontale senza trovare ematomi, egli al margine postero-superiore dell'osso confinante coll'area trapanata osservò l'estremo anteriore di una frattura che si dirigeva trasversalmente all'indietro, e asportato in questo punto un altro disco osseo riscontrò che era stata lesa la vena meningea media comunicante di Trolard e ne legò gli estremi. Altro non essendosi rinvenuto nel campo operatorio, si rinchiuse, confidando nelle risultanze della emostasi e nel vantaggio che dalla

decompressione del cervello poteva derivare. Successe invece una meningo-encefalite acuta, e l'infermo morì il 4 ottobre con fatti di iperpiressia.

La sezione necroscopica, eseguita il 5 successivo, mise in luce una prima frattura che dalla bozza parietale sinistra decorreva trasversalmente per la vôlta cranica con linea un po' convessa in avanti fino alla bozza parietale destra; una seconda frattura, che si spiccava dalla bozza parietale sinistra e decorreva orizzontalmente in avanti (e fu quella incontrata nel trapanare), e finalmente una terza scheggiata all'indietro della prima e decorrente in linea lievemente curva a convessità posteriore, la quale isolava insieme colla prima frattura un notevole frammento della porzione posteriore dell'osso parietale sinistro. Sotto questo frammento si rinvenne un esteso ematoma epidurale. Proseguendo si rinvennero sotto la pia altri ematomi, uno del volume d'una nocciuola all'estremo anteriore del lobo frontale sinistro; uno del volume di una grossa noce nella circomvoluzione frontale ascendente alla congiunzione del terzo superiore col terzo medio; un altro infine stratiforme disteso sotto la pia alla superficie postero-inferiore del lobo cerebellare sinistro. La sostanza cerebrale dell'emisfero sinistro era rammollita, edematosa, e ai contorni dell'ematoma della frontale ascendente cosparsa di emorragie puntiformi.

All'ematoma sottopiale, che risiedeva alla congiunzione del terzo superiore col terzo medio della piega prerolandica, era da addebitare la emiplegia destra, poichè esso doveva comprimere immediatamente all'insotto il centro dell'arto superiore e mediatamente i centri del facciale e della parola. La trapanazione era stata praticata invece nei due terzi inferiori della zona rolandica sulla guida dei dati fisiologici, che quivi pone i centri dell'arto superiore e della faccia ed il centro del linguaggio, del quale ultimo oggi si contesta la sede; dati che avevano indotto la supposizione che del sangue fosse raccolto appunto nella parte basale del lobo frontale e della plica frontale ascendente.

Forse, quando la trapanazione non mise in vista il supposto ematoma, si doveva pensare a trapanare più in alto. Tuttavia, quand'anche si fosse con ciò riusciti ad asportare l'ematoma, che risiedeva più in alto sulla prerolandica, non si sarebbe probabilmente scongiurato l'esito fatale della grave lesione che aveva cagionato, come esposi, estese fratture ed ematomi molteplici.

Caso II. — P... G... è un bambino di 2 anni, ultimo nato di sette fratelli, il quale è portato dalla campagna all'ambulatorio dell'Ospitale civile la sera di giovedì 21 ottobre 1909. Poco prima, verso le ore 17, egli era poggiato presso un fienile, dove un fratello suo dodicenne stava scaricando del fieno; pare che in un brutto momento il G... si trascinasse, non visto, troppo daccosto al fratello, il quale, senza avvedèrsene, continuando nel mestiere suo, involontariamente gli inforcò il capo con una punta del tridente alla regione frontale destra, quasi al limite della parietale. All'assistente che medicò la ferita da punta non parve fosse penetrante, nè presentasse al momento sintomi di gravità. Certamente il bambino, sorretto, si reggeva in piedi e muoveva tutte le membra; pertanto dopo la medicatura fu riconsegnato ai genitori, che lo ricondusssero a casa in vettura; ma durante il ritorno egli ebbe vomiti ripetuti, e un'ora dopo non poteva più muovere l'arto superiore sinistro, che pendeva flaccido lungo il tronco. Nella notte la madre rilevò che il figliuolino rimase quasi sempre come assopito e cogli occhi semi-aperti, che fu caldo sempre ed ebbe copiosi sudori, di guisa che pareva febbricitante. Al mattino dipoi s'avvide che giaceva immobile e che aveva paralizzati ambo gli arti dal lato sinistro: per tutto il giorno il bimbo restò come stuporoso, pure emettendo di quando in quando delle grida e portando la mano destra al capo. Il 23 ottobre i genitori del P... si decisero a ricondurlo per una nuova visita all'ospedale, e qui, vista la gravità del caso, fu trattenuto.

Si osservò che, chiamato a nome, il bimbo rispondeva, che di per sè tentava di rivoltarsi per il letto, e che si lagnava e cercava di resistere quando si volle spogliarlo e cangiargli la medicatura. La temperatura variò quel giorno da 37°.8 a 37°.9; le pulsazioni oscillarono intorno alle 100 al minuto.

All'infuori di un moderato gonfiore ai dintorni della ferita non si rinvennero altri segni di esterna contusione, nè di fratture.

Al mattino del 24 la temperatura era ancora 37°.9; il polso 120; e l'infermiera riferì che nella notte e più verso l'alba il bimbo aveva avuto parecchi accessi epilettiformi incompleti, durante i quali era rimasto come irrigidito, colla nuca retratta, col tronco iperesteso, e s'era fatto violaceo nelle labbra e nel viso. Non aveva vomiti, nè dopo la sera del 21 il vomito s'era mai ripetuto; dalla sera del 22 non aveva avuto alcuna evacuazione.

All'esame del bimbo si rilevò che egli stava volentieri adagiato sul lato sinistro, che gli arti di questo lato erano affetti da paralisi flaccida, che la muscolatura della metà sinistra del viso era atonica; la nuca retratta, i bulbi oculari rotati verso destra, le pupille uguali, di mediocre ampiezza, reagenti alla luce, i riflessi degli arti esistenti, liberi i movimenti degli arti del lato destro. Lasciato a sè il paziente stava dormiglioso, ma chiamato a nome si ridestava e dava segno di intendere.

La diagnosi mia e quella dei colleghi d'ospedale fu di ematoma comprimente la zona rolandica; in conseguenza fu fatta presente ai genitori la convenienza di un intervento chirurgico, chiarendone tutta la gravità, ed essi avendo aderito, nel mattino stesso del 24 il chirurgo primario dott. Carlo Antoniutti procedette alla trapanazione.

Egli praticò un ampio sportello a Ω sulla regione fronto-parietale destra. Si potè vedere allora che la ferita da punta rilevata sulla cute era penetrata obliquamente indietro nell'osso parietale perforandolo poco dietro la sutura coronaria. Incisa la dura madre, apparve il cervello teso, pulsante solo debolmente e si rilevò che alla base della circonvoluzione frontale inferiore la corteccia cerebrale era anche essa perforata circa due centimetri all'indietro d'una linea corrispondente alla sutura coronaria. Il chirurgo allargò lievemente la ferita, vi pose un sottile drenaggio di garza iodoformica, suturò il lembo della dura madre e l'osteo-cutaneo, lasciandone libero il tratto anteriore, per dove passare il drenaggio e medicò.

Alla sera il bimbo mosse, per prendere una moneta, la mano sinistra; ma nella notte soccombette.

La necroscopia fu eseguita soltanto il 27 ottobre, — per essere il cadavere rimasto due giorni a disposizione dell'autorità giudiziaria. — Si potè riaffermare la esistenza della ferita penetrante alla base della terza circonvoluzione frontale destra e la assenza di fratture nelle ossa craniche; si rilevò inoltre ipostasi cadaverica e notevole iniezione della pia meninge nella sua metà posteriore. Sotto la pia vi era effuso in varî punti del sangue, che s'era coagulato e disposto a strato specialmente ai lobi occipitali posteriori, e un coagulo a mo' di filamento trasversale si rinvenne sul fondo del solco rolandico destro. Sezionati gli emisferi cerebrali, nella sostanza bianca del lobo parieto-occipitale si riscontrò un grosso coagulo esteso a mo' di focaccia oblunga, che misurava circa 6 × 4 cm., a' cui contorni la sostanza bianca appariva dilacerata, e coaguli sanguigni si trovarono inoltre nel ventricolo laterale destro e nel medio; integri erano i gangli della base.

Come si vede, l'ematoma esisteva, ma la sede non era quella diagnosticata. Era avvenuta una vera emorragia cerebrale interna nella regione parieto-occipitale, la cui interpretazione non è facile, ma che verosimilmente si potrebbe attribuire a un repentino aumento di pressione verificatosi nei rami posteriori della silviana in un momento nel quale la parte anteriore della cedevole scatola cranica potè inflettersi sotto il colpo del tridente prima che restasse perforata. A questa emorragia l'emiplegia sinistra dovette conseguire solo per l'alterazione funzionale dei fasci della sostanza bianca, che dalla zona rolandica procedono verso i nuclei della base, i quali erano al limite anteriore della regione lesa; mentre invece l' intelligenza rimase conservata fin quasi all'estremo, per essere rimasti integri i lobi frontali, toltane la menzionata ferita da punta.

A differenza che nel caso precedente, non vi era stato accenno di convulsioni jacksoniane negli arti del lato destro prima della paralisi, e forse questa circostanza, se fosse stata bene assicurata, poteva allontanarci dal localizzare l'ematoma sovra la corteccia della zona rolandica, mentre d'altro lato le convulsioni epilettoidi con carattere di contrazione tetanica generale e retrazione del capo potevano farci pensare alla possibilità di una lesione esistente nella fossa cranica posteriore. Ma la circostanza che l'emiplegia pareva essere venuta in scena gradualmente

dopo la ferita al capo ci indusse nel concetto di una lesione della zona motoria del cervello e ci fece decidere per la trapanazione, il cui effetto utile in questo caso sarebbe stato da sperare soltanto in quello risultante dalla decompressione dello encefalo.

CASO III. — Il giorno 24 ottobre 1909 entrò nel mio riparto, nell'Ospedale di Treviso, certo S... C..., di anni 19, modellista in una vetreria, per paralisi degli arti del lato destro. La madre, che l'accompagnò, narrava che il 21 ottobre, nello scendere da una scala del laboratorio, egli era scivolato e caduto da un'altezza di due metri all'incirca, ma era stato trovato a sedere e aveva asserito di non essersi fatto male se non al fianco sinistro, tanto che si alzò bentosto e si diresse a casa percorrendo da solo circa un chilometro e mezzo di strada. Rincasato non si lagnò che del male al fianco e andò a letto facendosi coprir bene allo scopo di sudare. Ma al mattino la madre si accorse che il C... era come un po' trasognato e che non muoveva più gli arti del lato destro; lo fece trasportare allora all'Ospedale, dove oltre alla paralisi di questi arti si riscontrò paresi notevole dei muscoli della metà destra della faccia innervati dal ramo inferiore del facciale.

Indagando l'anamnesi, riuscì di sapere che, mentre i genitori e i quattro fratelli dell'infermo godono abitualmente buona salute, il C... a 5 anni aveva sofferto di una spina ventosa al dito medio della mano sinistra, di cui conservava la traccia in questo dito ipotrofico e un po' retratto, e di una periostite suppurata nella regione epifisaria superiore della tibia sinistra, ove era visibile una cicatrice aderente oblunga di circa 5 cm. di lunghezza. Adolescente ebbe una febbre giudicata come tifoidea, che l'obbligò al letto per circa una quarantina di giorni. In seguito era stato quasi sempre bene. A casa era sempre di poche parole, ma di indole buona, non aveva vizî, non eccedeva nel bere nè nel fumare, nè mai aveva avuto malattie veneree o sifilitiche. Da due o tre anni faceva il modellista di piatti in una vetreria, dacchè in seguito a sopravvenutegli epistassi aveva lasciato il mestiere suo primo di fornaio. Di altre malattie, nè di otorree, nè di adeniti aveva mai sofferto e mai ricordano i genitori avesse accusato nè cefalea, nè vertigini, nè disturbi gastrici o fosse stato soggetto a lipotimie. Invece insistendo, venne fatto di sapere — a testimonianza di compagni — che già il 17 ottobre precedente, recatosi in un'altalena a barchetta, aveva avuto la sensazione di star per cadere e che per salvarsi a un certo momento s'era aggrappato a una traversina di ferro e si era lasciato andare a terra da pochi metri d'altezza, che era rimasto poi come stordito e aveva sentito la necessità di riposarsi per una buona mezz'ora sull'erba di un prato, e che poi nei giorni seguenti dal 18 al 21, — pure avendo continuato ad accudire al lavoro, — si era lagnato di sensazioni moleste agli arti del lato destro.

All'ospedale l'infermo interrogato non sapeva dare molte notizie di sè; affermava di non essersi mai fatto male al capo pure essendo caduto da una scala; ma pareva come un po' smemorato e che provasse pena a rispondere. Non si lagnava di cefalalgia, non aveva segni di contusione alla testa, nè di dolore alla percussione delle varie zone del cranio. Rispondeva — sebbene stentatamente — a tono. Aveva le pupille mediocremente e egualmente ampie e reagenti alla luce; la metà destra del viso atonica con effetto di asimmetria facciale nella mimica; totalmente paralitico l'arto superiore destro, incompletamente l'inferiore, poichè ordinandogli di sollevare l'arto inferiore sinistro dal piano del letto, eseguiva l'ordine, facendo un certo grado di pressione sul calcagno destro. I reflessi plantari, i patellari, i cremasterici erano pronti d'ambo i lati, sebbene un po' esagerati a destra; non si aveva il riflesso di Babinski. Le sensibilità degli arti e del corpo intero erano integre. All'esame dell'apparecchio respiratorio, del cuore, delle urine si ebbe risultato negativo. Alla sera del 24 la temperatura fu di 37°.6. Al 25 si trovò uno stato lievemente stuporoso; la temperatura di 36°.7 al mattino salì a 37° alla sera. Il 26 l'infermo accusava lieve cefalalgia; aveva le palpebre ptosiche, ma invitato riusciva ad aprirle; così — per quanto un po' pigramente e con segni di stanchezza — riusciva a seguire una fiamma girando in ogni senso i bulbi oculari; aveva però le pupille entrambe alquanto ristrette. Nella stessa giornata cominciò a perdere le urine per il letto e ad essere sonnolento; la temperatura al mattino fu di 36°.4, alla sera di 37°. Aveva stitichezza.

Il 27 ottobre si osservò ptosi in grado più notevole con impossibilità di sollevamento delle palpebre, lieve strabismo divergente per deviazione all'esterno dell'occhio sinistro; sussulti muscolari al petto; avvallamento lieve del ventre; fuggevole contrattura degli arti del lato destro; dermografia spiccatissima ovunque, lenta a manifestarsi, tarda a scomparire; indebolimento dei riflessi patellari e plantari dell'arto inferiore destro, accentuazione degli stessi riflessi nell'arto inferiore opposto. Polso 62. Temperatura 36°.4. Alla sera temperatura 37°.5; lieve contrattura della nuca; emissione delle urine sempre involontaria; inesistenza del fenomeno di Kernig.

Al 28 successivo: temperatura 37°.2; movimenti convulsivi degli arti del lato sinistro; arti del lato destro di quando in quando in istato di contrattura; ptosi più accentuata; viso ricoperto di sudore; ventre a barca; stato comatoso; respiro russante. Nel pomeriggio: temperatura invariata, polso 120; reflesso patellare scomparso a destra, debole a sinistra, inesistente il fenomeno di Babinski; spiccatissima sempre la dermografia; coma scompagnato da lamenti o da gemiti. Una rachicentesi estrasse liquido limpido, cristallino che non diede alcun sedimento nè formazione di filo di ragnatela.

Nella notte del 28 al 29, l'infermo si lagnò emettendo forti grida quando l'infermiere fece per pulirlo.

Al 29: temperatura 37°.9, polso 124 raro e lento; respiro russante, profondo con partecipazione de' muscoli ausiliari; riflessi patellari e plantari e cremasterici deboli a sinistra, aboliti a destra. Il coma si rese sempre più profondo, e il respiro si fece catarrale lungo la giornata, e alla sera l'infermo cessò di vivere.

L'idea prima che venne a me e ai colleghi, che videro il malato, fu che si trattasse di ematoma della zona rolandica. Però se questa ipotesi poteva apparire verosimile per la circostanza che la emiplegia era comparsa poco dopo una caduta, e che fra questa e il manifestarsi della paralisi era intercorso un periodo di tempo, durante il quale lo Sp.... aveva potuto ritornare alla propria casa percorrendo un chilometro e mezzo di cammino, d'altra parte le circostanze di fatto dimostravano che non v'era stata alcuna contusione al capo, mentre poi nessun segno esisteva di dolore alle percussione delle varie zone del cranio; e queste circostanze rendevano assai dubbio il concetto dell'ematoma, e tanto più vi era ragione di diffidare di questa diagnosi, dacchè il 17 ottobre già l'infermo si era un'altra volta sentito in pericolo sull'altalena, così che ne aveva dovuto precipitosamente discendere e s'era sentito uno stordimento così forte da trovare necessario di mettersi a riposare sull'erba, e di più si era già nei giorni consecutivi lagnato di sensazioni moleste agli arti, che divennero poi paralitici. Evidentemente vi era già nell'encefalo di quel povero giovane una qualche affezione morbosa, che era stata sufficiente a determinare e vertigini e cadute e sensazioni moleste agli arti.

Quale questa affezione morbosa?

Il ricordo anamnestico della spina ventosa e della periostite, che il malato aveva sofferto a cinque anni, mi fecero pensare alla possibilità di un processo tubercolare delle meningi, — di uno di quei processi insidiosi, — quali non di rado si osservano negli adulti, — ove possono essere parziali e svolgersi secondo le leggi ordinarie della sintomatologia delle lesioni corticali localizzate. E il mio pensiero corse tanto più facilmente ad una possibilità di questo genere, in quanto io avevo ancora abbastanza viva l'impressione di un caso di meningite tubercolare localizzata, da me osservato all'Ospedale di Casale Monferrato nei primi giorni del 1907, e che io riferirò più avanti, e ancora avevo in mente vivo il ricordo della lettura di un caso di meningite tubercolare, molto simile a codesto mio, nel quale il prof. Grocco dai sintomi era stato erroneamente indotto alla diagnosi di ascesso cerebrale e alla richiesta dell'intervento chirurgico, il quale aveva messo in chiaro invece il processo meningitico.

Nel Carlo Sp..., non ostante fosse sempre mancato il vomito, non aveva fatto però difetto un periodo prodromico, tale potendosi ritenere quello corso dal 17 al 21 ottobre, quando allo stordimento s'erano aggiunte le sensazioni moleste agli arti del lato destro. Inoltre la smemoratezza e la difficoltà della attenzione osservata nel primo giorno del suo ingresso, il male di capo per quanto lieve accusato il 26, la ptosi bilaterale, lo strabismo divergente, la facile provocazione delle strie meningitiche, la stitichezza, l'avvallamento del ventre, la contrattura fuggevole degli

arti paralitici, la lieve retrazione della nuca, le temperature di quando in quando ricorrenti di 37°.6 a 37°.9 — erano tali sintomi che giustificavano la diagnosi che io feci di meningite tubercolare, — per quanto potesse apparire eccezionale la localizzazione riferentesi alla zona motrice, — diagnosi in seguito alla quale — indotto anche dal rapido aggravarsi dell'infermo — trascurai l'esame ottalmoscopico. Un dubbio sollevò in me il reperto negativo dell'esame del liquido idrocefalico estratto colla rachicentesi, dove non si formò il filo di ragnatela, ma neanche l'esistenza di questo segno è costante, ed esso mancò anche nel caso del Grocco, che io ho sopra citato.

La necroscopia eseguita il 31 ottobre 1909 rilevò: cuoio capelluto e ossa craniche integre, seni della dura madre ripieni di sangue; meningi iniettate; cervello enormemente teso in totalità colle pliche appiattite, coi solchi appena segnati. Nel distaccare dalle connessioni delle radici nervose la base del cervello si vide del pus roseo scendere dalla fessura interemisferica anteriore e scorrere al davanti del ponte e della superficie anteriore del midollo. Staccato il cervello, apparve come l'emisfero cerebrale sinistro s'era afflosciato nella metà anteriore per uscita di pus da un punto laceratosi alla sua superficie interna: e alla sezione degli emisferi chiaro si vide che la sostanza semiovale del lobo frontale sinistro era occupata da un grosso ascesso di volume un po' superiore a quello d'un uovo di gallina, che da sotto la corteccia giungeva al disopra della vôlta del ventricolo laterale senza perforarla, ascesso contenente pus verdastro inodoro con qualche stria di pus roseo, non delimitato da membrana visibile, ma contornato quasi ovunque da sostanza bianca dilacerata. L'estremo posteriore dell'ascesso non raggiungeva la sostanza bianca della frontale ascendente, e qualsiasi puntura su questa praticata dalla corteccia restava quasi un paio di centimetri dietro il cavo ascessuale.

Ripensando al decorso del caso, e alla temperatura, si rileva che sia quest'ultimo sia parecchi de' sintomi potevano appoggiare anche la ipotesi di un ascesso; ma altri fenomeni, la ptosi, lo strabismo, la dermografia, l'avvallamento del ventre parvero più propri della meningite; il criterio etiologico poteva deporre per le due forme, — meningite tubercolare o ascesso del pari, — poichè la periostite e la spina ventosa si erano accompagnate a suppurazione.

Se la diagnosi di ascesso si fosse fatta e praticata la trapanazione, si fossero eseguite punture esplorative, l'ascesso non si sarebbe rinvenuto però, limitando le ricerche alla zona motoria, ma soltanto se si fossero estese anteriormente alla parte posteriore del lobo frontale, dove si desume che da tempo doveva esistere un ascesso che restò latente fino al giorno che una caduta occasionò la sua rottura e la irruzione del pus nella sostanza bianca circostante con alterazione del circolo e funzionamento della finitima zona rolandica.

Un criterio che forse avrebbe potuto sollevare dubbio sulla diagnosi di meningite localizzata era la mancanza di segni di irritazione della corteccia avanti l'insorgere della emiplegia; dato che si fosse avuta la sicurezza che essi non fossero passati la notte del 21 ottobre inosservati. Noto però che la presenza di codesti segni (movimenti convulsivi jacksoniani) prima della paralisi non è esclusiva delle lesioni che si stabiliscono esternamente alla corteccia e non sarebbe bastata ad assicurare la diagnosi di meningite tubercolare, perchè movimenti convulsivi in precedenza alla paralisi sono stati osservati anche per tumori e ascessi sottocorticali. Donde si può inferire che purtroppo « *quella sicurezza di diagnosi, che si potrebbe desiderare di fronte alla esistenza di un ascesso cerebrale e che sarebbe preziosa, non esiste* »: e molto spesso, — più spesso di quel che non si creda, — forme localizzate di meningite tubercolare furono diagnosticate per ascesso e viceversa.

Il Murri nel suo memorabile lavoro *La craniotomia esplorativa e la diagnosi dell'ascesso cerebrale cronico*, ci riferisce un caso, nel quale si manifestò in tutto il quadro di una meningite tubercolare giustificata da precedenti ereditarî e individuali (otorrea), da fatti basilari e da rigidità della nuca, dove invece ritrovò alla base un essudato prodotto da una meningite non tubercolare succeduta a un ascesso del corpo striato sinistro apertosi nel ventricolo laterale dello stesso lato e poi attraverso



FARMACIA
all'AQUILA REALE
CASTELFRANCO VENETO
POLVERI D. MONTI CONTRO
EPILESSIA
E MALATTIE
NERVOSE

il lobo orbitario fino alla base; ascesso, che soltanto in base all'esistenza di fatti precedenti collegabili con un ascesso cronico, aveva potuto essere diagnosticato. E un'altra volta, — ci narra il Murri, — egli diagnosticò ascesso extradurale comprimente la parte posteriore del peduncolo cerebrale destro e la metà destra anteriore del ponte, e scoprì giusta la diagnosi per la sede, non per la natura, chè si trattava invece di meningite tubercolare. Più di recente, nel 1903, il Grocco fece diagnosi probabile d'ascesso sottocorticale in corrispondenza della parte inferiore della zona psicomotrice dell'emisfero cerebrale sinistro, — fondandosi sulla esistenza di una pregressa otite, sulla mancanza di prodromi, sui fenomeni di localizzazione (disfasia, convulsioni prevalenti a destra, emiplegia destra manifestatasi gradatamente) e sul risultato negativo del liquido della puntura lombare, — e affidò l'infermo al chirurgo: ma la trapanazione mise in luce una meningite tubercolare che fu confermata alla necroscopia (V. Grocco P. *Lezioni cliniche*. Vol. I. Lezione VI e VII).

Come ho già esposto a sazietà, la meningite tubercolare degli adulti può facilmente dare luogo ad errori di diagnosi specialmente quando si sviluppi nella *forma a piastra*, illustrata dal Chantemesse, la quale suole proprio interessare a preferenza la zona rolandica, determinando successivamente sintomi di epilessia parziale e di paralisi localizzate in relazione al territorio funzionalmente disturbato (V. Guinon nel VI vol., p. 2ª del Trattato di Medicina pubblicato da Charcot, Bouchard e Brissaud). Così avvenne che io facessi diagnosi di tubercolo della base del lobo frontale in un infermo che tra il 1906 e 1907 ebbi in osservazione all'ospedale di Casale Monferrato, e che invece era affetto da una meningite tubercolare localizzata: e del quale la storia clinica merita di essere esposta:

Caso IV. — A... D..., di anni 42, di Casale, legatore di libri, entra nel mio riparto il 22 dicembre 1906. Sua madre era morta in seguito ad influenza. Egli non aveva mai sofferto nè di otorrea nè di forme suppurative A 23 anni aveva per pochi giorni sofferto di un dolore alla metà destra del torace, che era stato vinto da un vescicante. Nel 1904 era stato colpito da artrite tibio-astragalica sinistra tubercolare, per la quale nel giugno precedente era entrato in cura nel riparto chirurgico, ed aveva residuato un'anchilosi con deformazione della positura del piede che era talo e un po' varo. Narravano i suoi che da una settimana circa si lagnava di dolore alle tempie, che da due giorni aveva perduto l'uso della parola, e che al mattino era stato côlto per mezz'ora da annebbiamento di vista, poi da vomito repentino. All'esame dell'infermo si verificò che egli non articolava più che qualche sillaba di incomprensibile significato; tuttavia non aveva sordità nè cecità verbale, comprendeva bene le frasi rivoltegli e interpretava esattamente la mimica di chi gli stava dappresso; inoltre conservava l'attitudine a scrivere spontaneamente il proprio nome e i numeri dettatigli. Aveva le pupille ugualmente ampie, reagenti prontamente alla luce, pronti i riflessi patellari, conservata bene la intelligenza; la temperatura normale. Negativo riuscì l'esame fisico del petto e del ventre; normali l'esame delle urine e il reperto ottalmoscopico.

Il giorno 23 dicembre il malato, mentre continuava a distinguere bene le monete e il loro valore e le imagini figurate sui libri, non comprendeva altrettanto bene il significato delle parole stampate e lette, che era incapace di ripetere; stentava anche a ripetere le parole udite e qualche volta non vi riusciva provandone dispetto, e non riusciva più che malamente a scrivere il proprio nome. Il 24 successivo la scrittura gli era divenuta ancora più difficile e stentata.

Sia in quel giorno che nella notte ebbe vomito. Temperatura 37,1. Dal 24 al 27 si rilevò progressiva diminuzione della intelligenza, inappetenza, umore triste, lieve dimagrimento, reazione delle pupille alla luce pigra e facile ad esaurirsi; inizio di

neurite ottica all'esame ottalmoscopico; temperatura presso che normale. Al 28 diminuzione ancor più notevole della facoltà intellettuale e indebolimento della facoltà visiva; alle richieste non rispondeva più che con un *ma* o con un *se*. Per due sere successive ebbe delirio agitato. La temperatura variò da 37° a 37°.3 dal 28 al 29, ridiscese intorno ai 36 nei giorni 30 e 31 dicembre. Il 1° gennaio 1907 si rilevò assopimento, lieve contrattura degli arti del lato destro con fugaci tremori muscolari; temperatura 37°.6; alla sera paresi di questi arti e della metà destra della faccia. Dal 2 al 4 la temperatura variò da 37°.5 a 37°.8. Il 4 l'emiplegia destra era completa pur essendo conservata la sensibilità, specie la dolorifica, con ritardo però nella percezione delle impressioni sensitive; erano conservati i movimenti dei bulbi oculari e la reazione delle pupille; si notava inferiormente all'orlo della cornea lieve iniezione pericheratica. Nella sera del 4 gennaio il povero A..., dopo avere emesso grida repentine per circa un'ora, soccombette.

Dati i precedenti dell'infermo, data la tubercolosi pregressa in una forma di malattia encefalica con fenomeni di localizzazione così evidenti — come quelli che ho esposto, — la mia diagnosi prima fu di nodulo tubercolare sul piede della circomvoluzione frontale inferiore, che avesse dato luogo a reazione intorno alla sua sede. I fatti ultimi dimostrarono che doveva esservi contemporaneamente meningite. Ma la necroscopia non rinvenne il tubercolo supposto e invece soltanto congestione della pia con infarcimento di tubercoli nel territorio irrorato dall'arteria Silviana sinistra, più addensati e numerosi in corrispondenza al piede della circomvoluzione frontale inferiore, alla circomvoluzione temporale superiore e alla base delle rolandiche, e sotto la pia depositi caseosi lungo il decorso della Silviana e dei suoi rami; inoltre idrope dei ventricoli. Non vi era dunque tumore tubercolare, ma meningite tubercolare localizzata.

Conclusioni.

Le conclusioni che si possono ricavare dall'esame delle storie cliniche da me esposte e dai casi di altri osservatori, che io ho riferito in riassunto, non sono invero troppo confortevoli; e sono:

1° che la localizzazione funzionale apparente non è sempre corrispondente alla reale, cioè alla sede anatomica della lesione cerebrale, la quale può trovarsi nel territorio confinante con quella, la cui funzione risulta principalmente disturbata; così che la lesione, la quale vale a dare l'emiplegia d'un lato può invece che nella zona rolandica trovarsi nel lobo frontale o in quello parietale del lato opposto;

2° che quando pure la sintomatologia ci conduce a localizzare su una data zona encefalica un tumore o un ascesso si può trovare invece una meningite tubercolare a piastre e che può del pari verificarsi il caso opposto; per il che si deve riconoscere questa dolorosa verità enunziata del Murri: « che rarissimamente potranno sentirsi sicuri di una diagnosi di ascesso cronico del cervello i medici e i chirurghi non sedotti dalle apparenze scientifiche, ma severamente educati alla scuola dei fatti clinici ».

Tutto ciò non giustifica però che, pure restando la diagnosi sia di natura che di sede delle lesioni cerebrali circondata da qualche incertezza, si debba per questo rinunciare all'intervento operativo.

Io ebbi a rammaricarmi assai più certamente di non avere fatto trapanare il il C... S..., in cui avevo fatto diagnosi probabile di meningite tubercolare a piastra di quello che mi sarei rammaricato se, fatta in esso la trapanazione, si fosse rinvenuta la meningite tubercolare. Egli è vero che *quando l'operazione mette in luce*

un errore di diagnosi il medico scapita nell'opinione dei profani, ma non è men vero che egli, agendo secondo le indicazioni scientifiche, pure scarse, soddisfa alla coscienza del dovere. Inoltre gl'insuccessi saranno meno numerosi, quando la chirurgia del cranio si potrà fare anche più ardita, tenendo conto dei sintomi accessori per regolarsi nell'estendere una esplorazione cerebrale in uno o nell'altro senso. Così nel caso dello S... se si fosse praticata la trapanazione della zona rolandica e questa si fosse punta inutilmente, lo stato di ottundimento e di smemoratezza potevano indurre a portare l'esplorazione sul lobo frontale, dato che la funzione psichica di questi lobi e la loro importanza in rapporto alla intelligenza è nozione già assicurata alla scienza dagli esperimenti di Goltz e di Bianchi e dalle osservazioni di Durante, di Borchard, di Fredrich e di altri: e la chirurgia deve trarre incoraggiamento dall'esito felice avuto dal Barker in un suo infermo di ascesso cerebrale, nel quale non avendo trovato il pus presso il centro corticale del facciale, (dove la diagnosi l'aveva dovuto localizzare), egli punse più indietro e lo trovò nel lobo sfenoidale. Questo narra il Murri, il quale aggiunge come altre volte il pus si fece strada per una delle vie aperte dall'ago-cannula. E i casi di mia osservazione, che, malgrado il loro esito sfortunato, io ho voluto raccogliere e riferire, non mi paiono privi di importanza per ribadire la necessità che la craniotomia esplorativa debba essere intrapresa nei casi di lesione encefalica con indizi di localizzazione con maggiore frequenza ed arditezza di quel che comunemente non avvenga, per riuscire ad una maggiore utilità. Di fronte a casi di lesioni encefaliche ad esito quasi costantemente triste, se è giusto il rammaricare che l'opera del chirurgo — nello stato attuale della scienza — riesca inutile le novanta volte su cento, vi è però da confortarsi se le dieci volte almeno valga a salvare delle vite, che altrimenti andrebbero colla complicità della nostra inerzia perdute.

III.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
diretta dal Prof. LUIGI RONCORONI

I segni di lesione organica nell'epilessia

per il dott. FRANCESCO AGOSTI, aiuto.

L'epilessia, per consenso quasi generale, era stata considerata, fino a qualche tempo fa, almeno per buona parte di casi, come una malattia idiopatica, eminentemente degenerativa; ma da qualche anno si fa strada una nuova dottrina.

P. Marie, tra i primi, sorse con una audace critica a confutare questo concetto e a considerare l'epilessia come una malattia acquisita, legata a processi cerebropatici. « La causa della epilessia è sempre esterna all'ammalato e posteriore alla sua concezione » così egli si esprime con una formula, pur nella sua apparente precisione, ambigua.

Tanzi — pur sostenendo che una concezione unitaria dell'epilessia non è giustificata che dal punto di vista sintomatologico, ma che una radiazione di essa dall'elenco delle malattie mentali è prematura, sopratutto per l'esistenza di casi in cui la causa ne è profondamente ignorata — estende assai il numero dei casi di epilessia cerebropatica, specialmente dovuti a processi encefalitici leggeri, e vien sempre più limitando il numero di quelli di epilessia idiopatica.

Lugaro non vede nella epilessia una malattia a sè, ma soltanto una sindrome rivelatrice di un processo cerebropatico acquisito, la cui natura può essere svariatissima. Parecchi altri Autori s'associano a questo particolar modo di vedere.

Potrebbe sembrare che la dimostrazione di questa tesi dovesse essere affidata soltanto all'anatomia patologica; se questa ci potesse provare sempre l'esistenza di postumi di lesione cerebropatica nell'epilessia, non potrebbe più esservi luogo a discussione. Ma il reperto anatomo-patologico è così vario e così poco caratteristico che non è ancora possibile fondare su di esso una conclusione sicura. Le ricerche fatte da molti autori in questo senso (tra cui quelle di Alzheimer) non possono decidere la questione, trattandosi per lo più di individui morti in stato di male o colla sindrome clinica della demenza epilettica.

Un gran numero di reperti anatomo-patologici infatti è generalmente considerato come la conseguenza degli accessi ripetuti, anzichè come la causa di essi.

Sarebbe qui necessario documentare tale affermazione esponendo i molteplici reperti anatomo-patologici dell'epilessia, ma poichè questo argomento è stato in recenti lavori svolto ampiamente, posso per brevità sorvolare su di esso. D'altra parte non si può ancora escludere che in qualche caso l'accesso epilettico anzichè ad alterazioni anatomiche possa esser legato a processi chimici o fisico-chimici.

La scarica epilettica potrebbe essere dovuta a stimoli di qualità e di forza insolita, o a un grande abbassamento della soglia degli stimoli (Vorkastner), oppure potrebbe anche venire interpretata come la manifestazione obbiettiva di un disturbo cerebrale funzionale, nel senso che per un istante, e per cause della più svariata natura, è stato rotto quell'equilibrio funzionale dei vari gruppi cellulari elementari della cui funzione sincrona ed euritmica risulta la reazione nervosa normale, od anche più semplicemente — secondo ammise Roncoroni — come la conseguenza di una diminuzione dell'azione inibitrice.

Poichè il concetto unitario dell'epilessia, di una forma esclusivamente cerebropatica, non è ancora sufficientemente sostenuto dalle ricerche anatomo-patologiche, è naturale che molti autori ritengano necessaria la distinzione di una forma di epilessia idiopatica, da quelle dovute a cause morbose più o meno varie e chiaramente dimostrabili.

Kraepelin richiama, con molti altri, infatti l'attenzione sulla necessità di scindere l'epilessia in specie cliniche distinte, che egli raggruppa nelle forme seguenti:

a) forme dovute a malattie a focolaio (epilessie circoscritte, epilessie corticali) caratterizzate dalla insorgenza di sintomi che indicano una determinata localizzazione cerebrale;

b) epilessia genuina;

c) manifestazioni epilettiche che insorgono per intossicazioni croniche.

Alzheimer suddivide l'epilessia in:

a) forme ad etiologia non ben chiara (epilessia essenziale);

b) forme legate a malattie generali;

c) forme legate ad intossicazioni;

d) forme secondarie a lesioni a focolaio;

e) forme che si accompagnano ad arresti di sviluppo del cervello.

Roncoroni, fondandosi sui dati etiologici, prognostici ed anatomo-patologici, ammette:

a) una forma di epilessia acuta reintegrabile, legata a cause morbose gravi attuali (es.: una intossicazione transitoria, un trauma non gravissimo);

b) una forma cerebropatica che si accompagna spesso a fenomeni di paralisi o di paresi di moto e di senso permanenti;

c) una forma di epilessia degenerativa, che per la presenza di tutti i caratteri proprî delle parafrenie deve essere ascritta a questo gruppo. Egli richiama infine l'attenzione sulla possibilità di forme complesse che passano dall'uno all'altro dei gruppi surriferiti.

Poichè il concetto di considerare l'epilessia come dovuta a lesioni organiche è suggestivo, e poichè recentemente è stata introdotta una serie di segni fini rilevatori di lesione organica, sorgeva naturale il proposito di ricercare negli epilettici se la presenza o l'assenza di quei segni in determinati casi poteva portare una nuova conferma o una nuova obbiezione a quella dottrina.

Nè può osservarsi che la ricerca di questi segni non possa applicarsi alle forme di epilessia non accompagnate da paralisi o da paresi, perchè molti di essi si trovano quando pure non sono mai esistiti, o sono già scomparsi, i fenomeni di paralisi o paresi, e perchè si riscontrano anche, come vedremo, in casi di corea minor, dove pur mancano generalmante chiari segni di deficienza.

È infatti noto che nei casi tipici di corea « la forza motrice rimane integra » (Oppenheim).

***

Accanto ad alcuni pochi sintomi che sino a pochi anni or sono erano ritenuti in grande valore per la diagnosi di lesioni dei centri di moto e delle vie piramidali (paralisi o paresi muscolare, esagerazione dei riflessi profondi, diminuzione od abolizione dei riflessi cutanei, clono del piede, della rotula, estensione dell'alluce, aumento della eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli, ecc.) si sono venuti recentemente pubblicando, specie per opera della scuola francese, parecchi altri segni, i quali hanno dal punto di vista clinico assunto la massima importanza, perchè ci permettono di distinguere con sicurezza una paralisi organica da una lesione puramente funzionale.

Essi vanno oggidì sotto il nome comune di « segni di lesione organica » ed il valore e l'importanza di molti di essi è ormai bene assodata dalla quantità notevole di ricerche compiute.

L'obbiettivo principale degli autori però sino ad oggi è stato quasi esclusivamente quello di ricercare questi segni negli emiplegici a scopo di differenziare una lesione organica da una forma puramente funzionale.

Nel campo delle malattie nervose, oltre alle suaccennate, si hanno su questo argomento alcune scarse ed incomplete ricerche in casi di emiplegia infantile senza contrattura (Long, Long e Noica), sulla diplegia cerebrale infantile (Higier, Claude e Schaeffer), sulla insufficienza piramidale fisiologica della prima infanzia (sindrome di debolezza motrice di Dupré e Marklen); ed una serie molto interessante di osservazioni sulla corea e sulle emicorea (Babinski, Charpentier, Claude, Thomas, Thomas e Tinel, Jumentié e Chenet).

Thomas specialmente ha ricercato una buona parte di questi segni nella corea di Sydenham (10 casi), ed in base ad essi è appunto giunto alla conclusione che tra i molteplici casi di corea infantile ne esistono alcuni i quali rappresentano un processo morboso legato ad una encefalite o ad una meningo-encefalite.

La conclusione più interessante però che io credo di poter rilevare dal lavoro di Thomas è che questi segni di lesione organica possono comparire anche in casi di corea o di emicorea ove manca ogni segno di paralisi o paresi. La delicatezza di questi sintomi e la loro grande importanza diagnostica viene perciò ad esser messa in maggior luce.

Una rivista sintetica e critica di tutti questi nuovi segni sarebbe del massimo interesse scientifico e di grande utilità pratica; poichè essa esorbita dai confini di questo mio lavoro mi limiterò ad una semplice esposizione di quei sintomi che furono da me utilizzati nello studio delle varie forme di epilessia.

Questa esposizione mi permetterà di riassumere nella esposizione delle storie cliniche i risultati ottenuti.

Tutti i segni di lesione organica che io ho ricercato si possono raggruppare in tre grandi categorie: *A*. Segni speciali di deficienza e di disturbi nella coordinazione dei movimenti; *B*. Riflessi morbosi speciali; *C*. Sincinesie.

A. — Segni speciali di deficienza e di disturbi nella coordinazione dei movimenti.

1. *Segno del pellicciaio* (*Babinski*). — È caratterizzato da una diminuzione o dalla abolizione funzionale del muscolo pellicciaio dal lato leso. Per ricercarlo basta appoggiare il palmo delle mani ai lati del collo del malato, mentre egli si sforza di aprire la bocca, e meccanicamente ci si oppone a questo suo movimento. Dal lato leso si noterà l'insufficienza muscolare con una sensazione di minor rilievo del muscolo colpito.

2. *Segno di Grasset*. — Consiste nella possibilità, nei casi di paralisi organica, di sollevare isolatamente l'arto inferiore (anche il paralizzato), e nella impossibilità di sollevarli ambedue contemporaneamente. Questo segno corrisponde all'*Ersatzphänomen* di Bychowski.

3. *Diminuzione della forza muscolare*. — È cosa comunissima dal lato della lesione, e rilevabile col dinamometro, colla facile esauribilità muscolare dal lato leso.

4. *Ipotonia muscolare*. — È frequente negli emiplegici specialmente subito dopo ed in periodi vicini all'ictus. Quando non sono ancora intervenuti fenomeni di contrattura o la lesione si va riparando, l'arto paralizzato sollevato passivamente ricade per il proprio peso appena gli manchi il sostegno. L'ipotonia muscolare è più frequente negli arti superiori che negli inferiori.

Essa si dimostra, ad es., colla possibilità di applicare in perfetto contatto la mano paralizzata sulla spalla dello stesso lato; di avvicinare alla faccia posteriore del collo il gomito, innalzato dietro il capo, più dal lato leso che dal lato sano; colla facilità con cui il tallone viene applicato sulla faccia posteriore della coscia

quando questa sia flessa ad angolo retto sul bacino e la gamba piegata nella articolazione del ginocchio.

Uno dei segni più frequenti da riscontrare negli emiplegici da lesione organica è l'*ipotonia del tricipite*, e Babinski consiglia il seguente modo per rilevarla: si fa compiere all'avambraccio messo in supinazione un movimento passivo di flessione sul braccio, quindi si avvicinano gradatamente quanto più è possibile questi due segmenti dell'arto superiore l'uno all'altro (ed esercitando la stessa forza da ambo i lati) sino a provocare dolore nell'ammalato. Si constaterà che il grado di flessione è sempre maggiore dal lato leso che non dal lato sano.

5. *Segno di Neri*. — Se l'ammalato è in piedi, a gambe divaricate e braccia incrociate sul petto, e cerca di flettere il tronco sul bacino mantenendo rigidi gli arti inferiori, si vedrà, nei casi di emiplegia organica, che, quando il tronco ha quasi raggiunto la posizione orizzontale, la gamba del lato leso si piega mentre quella sana rimane immobile. Oltrechè nell'emiplegia questo segno si osserva anche nella sciatica e nelle paraplegie spasmodiche.

6. *Segno della palpebra* (*Weisenburg e Manger*). — In molti emiplegici organici la fessura palpebrale è più larga dal lato malato che da quello sano.

7. *Segno del velo del palato* (*Tetzner*). — Nel 77 % degli emiplegici la regione del velo palatino, allorchè l'ammalato emette un suono, devia dal lato paralizzato descrivendo un accento circonflesso a punta diretta in alto dal lato malato.

8. *Fenomeno della mano* (*Raïmiste*). — Se mettiamo il paziente seduto presso un tavolo (od in letto a decubito dorsale) coll'avambraccio disteso e la mano in pronazione, applicati a contatto col piano di sostegno, e solleviamo lentamente queste parti dell'arto superiore, sostenendo con una delle nostre mani l'avambraccio e coll'altra la faccia palmare del soggetto, portandoli in perfetta posizione verticale, in modo che il gomito appoggi sul piano e la mano del malato, sostenuta, sia sulla linea dell'avambraccio, vedremo nei casi normali e di paralisi funzionale che questa rimane verticale appena noi ritiriamo la nostra mano che la sosteneva; cade rapidamente formando coll'avambraccio un angolo di 120°-130° nel caso di emiplegia organica. Una avvertenza da seguire per non incorrere in errori diagnostici è quella di distrarre l'attenzione del malato quando noi priviamo la faccia palmare della sua mano del nostro sostegno (Raïmiste consiglia di applicare con maggior forza in questo istante il gomito del malato sul piano di appoggio) e di non comprimere mai troppo coll'altra nostra mano l'avambraccio del soggetto.

9. *Alterazioni della andatura*. — L'andatura dell'emiplegico organico è caratteristica (*andatura elicopode, falciante*), consiste nel caratteristico moto ad arco di falce dell'arto leso, e si distingue facilmente dalla *andatura dragante* od *eliopode* propria dell'emiplegico funzionale.

10. *Adiadococinesia*. — È una perturbazione di quella funzione normale che va sotto il nome di *diadococinesia*; consiste cioè nella impossibilità di compiere bene e ritmicamente una serie di movimenti volontari, rapidi, successivi, più o meno

complicati, in cui possono entrare in giuoco simultaneamente od alternativamente gli arti superiori ed inferiori, in modo da esplicare in modo rapido l'azione eccitomotrice ed inibitrice della corteccia cerebrale. Questo segno oltrechè nella emiplegia organica può comparire in tutte le forme in cui esista un disturbo della coordinazione dei movimenti, e viene utilizzato con grande vantaggio nella diagnosi di lesioni cerebellari.

B. — Riflessi morbosi speciali.

1. *Fenomeno dell'alluce* (*Babinski*) — È uno dei primi fenomeni su cui è stata rivolta l'attenzione per stabilire la natura di una paralisi. Consiste nella estensione dell'alluce ogniqualvolta si ecciti la pianta del piede dal lato colpito.

2. *Fenomeno del ventaglio od abduzione associata delle dita del piede* (*Babinski*). — Eccitando la pianta del piede dal lato paralizzato spesso si osserva una abduzione delle dita rispetto all'asse del piede. Ha lo stesso significato del fenomeno di estensione dell'alluce ed ha valore solo quando si verifica senza una retrazione più o meno violenta (reazione di difesa) dell'arto da parte del malato.

3. *Riflesso in flessione della coscia sul bacino* (*Babinski*). — Se si eccita la cute della coscia o della gamba, mentre l'ammalato è seduto coi piedi appoggiati sul suolo, pizzicandola o per mezzo della corrente faradica, si osserva, anche nei casi in cui la sensibilità obbiettiva è abolita, una improvvisa flessione della coscia sul bacino dal lato leso.

4. *Fenomeno di Oppenheim.* — Ogniqualvolta nell'emiplegico organico si ecciti la superficie mediale della gamba paralizzata non è raro osservare una reazione riflessa involontaria da parte del malato, consistente in una flessione dorsale del piede accompagnata dalla estensione delle dita corrispondenti.

5. *Riflesso in flessione delle dita del piede* (*Bechterew*). — Se nell'individuo normale percuotiamo col martelletto la parte dorsale esterna del piede, a livello della articolazione dell'osso cuboide e del III cuneiforme col III e IV metatarseo si nota una contrazione riflessa del 2° e 3° dito (più raramente del 4° e del 5°), i quali si portano in estensione. Nei casi di lesione organica del sistema nervoso si ha una flessione plantare delle stesse dita. Questo sintomo oltrechè nell'emiplegia organica si osserva anche nella tabe, nella paralisi agitante, nella sciatica, nella paralisi spinale infantile, eccezionalmente lo si riscontra nell'emiplegia isterica (Tedeschi). Ad esso qualche autore (Mendel, Graeffner, Lissmann) ha attribuito una importanza ed una sensibilità maggiore della estensione dell'alluce.

6. *Riflesso della pianta del piede* (*Viteck*). — La percussione del piede a livello del I e II metatarseo determina allo stato normale una flessione delle dita corrispondenti; nelle affezioni spastiche si ha invece una estensione di tali dita.

7. *Riflesso antagonista di Schaeffer.* — Pizzicando fortemente il tendine dei gastrocnemi si determina normalmente una leggera flessione plantare delle dita e del piede dello stesso lato, nei casi di affezioni cerebrali e spinali invece una estensione più o meno accentuata.

8. *Riflesso plantare crociato o controlaterale.* — Knapp richiama l'attenzione sul fatto che in molti casi ove si ha il fenomeno dell'alluce si osserva un riflesso plantare in flessione dal lato opposto a quello ove si eccita la pianta del piede.

9. *Riflessi crociati paradossali.* — Ad esempio una percussione forte dal lato emiplegico provoca dei riflessi nei quattro arti; una percussione leggera del tendine rotuleo del lato paralizzato provoca un movimento riflesso di elevazione del braccio dal lato sano.

10. *Retrazione riflessa dell'arto inferiore per flessione forzata delle dita del piede* (*Marie e Foix*). — Flettendo con forza, progressivamente, le dita del piede del soggetto (evitando però di portare il piede in iperestensione), normalmente non si riscontra nulla; nei casi di lesione delle vie piramidali si determina un movimento complesso di retrazione dell'arto inferiore, che comprende: la flessione della coscia sul bacino, della gamba sulla coscia, del piede sulla gamba e l'adduzione e rotazione interna del piede.

11. *Movimenti associati riflessi.* — Spesso negli emiplegici cercando di provocare un riflesso dal lato colpito si ottiene contemporaneamente lo stesso riflesso dal lato sano (riflesso contro-laterale omonimo), oppure una reazione di altri gruppi muscolari, anche dell'arto superiore dello stesso lato o del lato opposto (riflesso controlaterale eteronimo).

C. — **Sincinesie.**

La maggior parte dei fenomeni descritti in questa categoria appartengono al gruppo dei movimenti associati che accompagnano un movimento volontario. È noto che tali movimenti sono svariatissimi e consistono in movimenti associati involontari di alcuni gruppi muscolari dello stesso arto o di quello opposto, dell'arto superiore od inferiore, allorchè l'ammalato compie volontariamente un movimento con l'arto sano o con quello paralizzato. Alcuni di questi movimenti associati si osservano anche nel normale (es. contrazione involontaria dei muscoli masseteri ogni qualvolta si stringan fortemente le mani, aumento della forza dinamometrica di un lato se contemporaneamente si stringe la mano del lato opposto); però alcuni sono stati descritti come frequenti nelle emiplegie organiche.

1. Se l'ammalato sta a sedere sull'orlo del letto cogli arti sospesi, in attitudine di riposo, si vedrà sollevarsi ambedue gli arti o solo quello paralizzato allorchè egli stringa le mani e guardi innanzi a sè.

2. *Fenomeno della spalla.* — La spalla del lato leso si solleva di più durante la chiusura energica della mano colpita.

3. *Segno degli interossei della mano* (*Souques*). — Consiste in una abduzione delle dita della mano dal lato emiplegico nei movimenti di innalzamento dell'arto colpito. Questo fenomeno, secondo Babinski, si osserverebbe pure negli emiplegici ogni qualvolta essi cercano di estendere le dita, e potrebbe anche esistere nel riposo.

4. *Segno del pollice* (*Klippel e Veil*). — Negli emiplegici con contrattura in flessione delle dita è facile riscontrare una flessione del pollice dello stesso lato, quando si estendano passivamente le dita contratte. Il fenomeno si attenua e può scomparire colla stanchezza; non si osserva mai nei normali nè nelle paralisi funzionali, ove tale estensione passiva delle dita della mano non è accompagnata da alcun movimento o solo da un leggero movimento di estensione del pollice.

5. *Segno della pronazione* (*Babinski*). — Prima che compaia la contrattura si osserva che la mano del lato paralizzato è sempre in pronazione e riprende questa posizione allorchè la si abbandona dopo averla passivamente portata in supinazione. Babinski suggerisce questo mezzo per rilevare il fenomeno: si raccomanda al paziente di lasciare inerti i propri arti superiori, quindi si mettono gli avambracci in supinazione, li si sostiene fra le mani per la loro faccia dorsale a livello del pugnetto, si imprime loro parecchie scosse successive, si vede allora la mano del lato emiplegico portarsi in pronazione. Un mezzo più semplice è il seguente: si faccia innalzare verticalmente sul capo le braccia all'ammalato, avvertendolo di tenere sempre le palme delle mani rivolte medialmente, si vedrà allora, che anche contro ogni sforzo di volontà, la mano del lato paralizzato si porta in pronazione.

6. *Segno di Strümpell o « Tibialisphänomen ».* — Allorchè l'ammalato è disteso sul dorso e cerca di flettere la gamba sulla coscia, si vedrà dal lato paralizzato, se l'emiplegia è organica, che il margine interno del piede si solleva e la pianta viene rivolta medialmente.

7. *Flessione combinata della coscia sul bacino* (*Babinski*). — Ogni qualvolta un emiplegico, disteso su un piano orizzontale a decubito dorsale e braccia incrociate sul petto, cerca di sollevarsi e mettersi a sedere, si noterà che durante questi tentativi la coscia paralizzata eseguisce movimenti di flessione sul bacino ed il tallone si allontana dal piano di sostegno, mentre l'arto sano rimane immobile. Nel normale e nell'isterico o non esistono affatto movimenti o si osservano lievi e contemporaneamente in tutti e due gli arti. Lo stesso fenomeno si verifica — secondo Babinski — allorchè l'ammalato essendo seduto si piega bruscamente all'indietro.

8. *Fenomeni dell'adduzione e dell'abduzione dell'arto inferiore* (*Raïmiste*). — *a*) Quando il paziente è in decubito dorsale, ad arti inferiori divaricati e braccia incrociate sul petto, e noi gli ordiniamo di avvicinare l'arto sano al paralizzato

vedremo, se ci opponiamo meccanicamente al movimento, che egli avvicinerà l'arto leso a quello sano. *b)* Se l'ammalato, nella stessa posizione a gambe riavvicinate, deve allontanare l'arto sano dal paralizzato, mentre noi ci opponiamo al movimento, vedremo che egli allontanerà l'arto paralizzato. Nel normale e nell'emiplegia funzionale, il soggetto se non può muovere l'arto contenuto non riavvicina od allontana mai l'arto opposto.

Romagna Manoia ha notato che il fenomeno della adduzione associata si produce più spesso (12 casi su 20) di quello della abduzione (8 casi su 20).

9. *Flessione associata antagonista della coscia paretica* (*Cacciapuoti*). — Se ad un emiplegico, in decubito dorsale, si solleva l'arto sano, in estensione, in modo che faccia col piano del letto un angolo di 43°, e si invita ad abbassarlo, mentre ci si oppone al movimento, vedremo che l'arto paralizzato o paretico si solleverà lentamente o di scatto, raggiungendo un terzo, due terzi dell'altezza alla quale si trova l'arto opposto, talvolta anche sorpassandola. Nei casi normali e nelle paralisi funzionali l'individuo estende energicamente l'arto opposto e lo ruota infuori, e se lo sforzo continua inarca i lombi, discosta il bacino dal letto, ma tiene ferma la gamba che rimane in linea retta col tronco.

10. *Fenomeno dell'opposizione complementare dell'arto inferiore* (*Hoover*). — Nei casi di emiplegia o di monoplegia organica il tallone del lato sano si affonda profondamente sul piano del letto ogni qualvolta l'ammalato, in decubito dorsale, cerca di sollevare l'arto paralizzato e noi ci opponiamo al movimento; ma quando egli cerca di sollevare l'arto sano noteremo solo un leggerissimo affondarsi (od anche nulla) del tallone dell'arto paralizzato. Questa pressione del tallone di un arto, mentre si cerca di sollevare l'altro ed il movimento è meccanicamente impedito, può esser apprezzata meglio dall'osservatore se egli interpone una delle proprie mani fra il tallone del soggetto ed il piano di sostegno.

Nel normale il fenomeno è costante ed uguale dai due lati, nel paralitico funzionale si ha il fatto inverso: manca la pressione del tallone dal lato sano negli sforzi di innalzamento dell'arto leso, e si ha una pressione forte del tallone del lato colpito nei tentativi di sollevamento dell'arto sano.

11. *Movimenti di compenso.* — Sono svariatissimi e più o meno complicati: a questa categoria appartengono tutti quei movimenti che l'ammalato compie con altri gruppi muscolari del corpo, o spesso anche solo con gruppi muscolari corrispondenti del lato opposto, ogni qualvolta egli cerchi di fare un movimento coi muscoli paralizzati e non riesca a compierlo o lo compia in modo inadeguato allo scopo.

Per ciascuno di questi segni di lesione organica occorre ripetere quanto è già stato detto per il fenomeno di estensione dell'alluce (Babinski): la loro presenza parla indubbiamente per una lesione delle vie piramidali, essi però non sempre si

riscontrano tutti, o sono tutti chiaramente dimostrabili in quelle forme ove la lesione organica è assolutamente indiscutibile.

Qualcuno di essi, come ad es. il egno della pronazione, il fenomeno della flessione associata della coscia sul bacino, l'ipotonia muscolare, i movimenti associati volontari, può comparire anche in individui normali; ma in questi ogni fenomeno non è mai così chiaro ed evidente come nei casi di lesione delle vie motrici, e spesso, ripetendo l'esame, dopo aver richiamata l'attenzione del soggetto sulle modalità generali con cui il fenomeno deve verificarsi, per lo più esso scompare completamente. Nei casi di lesione organica del sistema nervoso nè la suggestione nè la volontà del malato modificano il fenomeno quando esiste.

Anche in questo campo adunque non il sintomo isolato e poco manifesto ma la concomitanza e la chiarezza di più sintomi acquista un notevole valore diagnostico.

***

Poichè la ricerca dei segni di lesione organica nella epilessia non è stata ancora compiuta da alcuno, io ho voluto appunto approfondire questo studio su 30 epilettici, parte tra i ricoverati nella Clinica e parte tra quelli che ricorrono al nostro ambulatorio.

Le conclusioni generali che posso trarre da questo esame sistematico si possono riassumere brevemente così:

a) In due casi i segni di lesione organica non erano tali da avere un valore decisivo per la diagnosi ed i dati anamnestici non escludevano la possibilità di un processo cerebropatico (1).

---

(1) Come esempio di questi casi credo utile di riferire il seguente, avvertendo che di ogni nota clinica per brevità riassumo degli esami fatti negli ammalati solo tutto quanto ha diretta attinenza coll'argomento trattato.

B... G..., di anni 16, muratore, nato a Porporano, residente a Mariano (ambulatorio 6 e 30 aprile 1910).

Anamnesi. — Padre fortissimo bevitore di vino e liquori. A 30 mesi l'A. sofferse il tifo, a 3 anni fu affetto da scarlattina. È discreto bevitore e gli è occorso di cadere già qualche volta in eccessi alcoolici. A 15 anni (cioè circa 10 mesi or sono) cominciarono a comparire le prime convulsioni epilettiche. La causa determinante risiede — secondo i famigliari — solo in uno spavento: il ragazzo fu sorpreso mentre raccoglieva un nido. fu sgridato vivamente, nel fuggire cadde da un muricciolo alto 60-70 cm., senza prodursi alcuna lesione esterna od apparentemente interna, alla sera ebbe la prima convulsione epilettica, a questa ne seguì una seconda dopo circa una settimana. Curato colle polveri di Cassarini stette bene per circa 9 mesi; il 3 aprile al mattino, senza alcuna causa dimostrabile, comparve una terza volta un accesso convulsivo, un quarto si verificò il 30 aprile. Il paziente non potè più esser seguito ulteriormente. Da circa un anno egli va soggetto a vertigini frequenti, ma non molto gravi. Ai parenti sembrò sempre di carattere normale.

Esame obbiettivo.

Funzioni di moto. — Non esistono fatti di paralisi o paresi, non contratture. Normale è l'eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli. Pupille uguali, reagiscono normalmente alla luce ed all'accomodamento. Nessun disturbo motorio del linguaggio. Riflessi profondi

b) In 10 casi essi erano presenti in gran numero, ciascuno appariva così chiaro da non lasciar dubbio sulla diagnosi, e l'anamnesi dava indizi di un processo cerebropatico anteriore.

c) In 18 casi invece questi segni mancavano completamente o, se qualcuno esisteva, era di assai dubbio valore. Fra questi casi però è necessario distinguere:

a) 5 casi in cui mancavano assolutamente i caratteri comuni delle parafrenie, l'epilessia era insorta in seguito ad una causa morbosa grave attuale, e gli accessi diminuirono o scomparvero appena fu rimossa in modo definitivo la causa determinante;

b) e 13 casi in cui prevalevano i caratteri di parafrenia e non era chiaramente dimostrabile una causa morbosa grave per l'insorgere dell'accesso.

Credo inutile riportare tutti i casi clinici studiati coi risultati ottenuti; il lavoro ne riuscirebbe soverchiamente allungato senza necessità, mentre chiunque studi con questo metodo casi di epilessia potrà con facilità riconoscere, nelle forme sicuramente cerebropatiche, un numero più o meno grande di segni di lesione organica.

Riproduco quindi, come esempio, alcuni fra gli ultimi 13 casi, i quali si prestano meglio alla discussione.

I casi clinici I, II appartengono a forme di epilessia recente, i casi III, IV, V, VI a forme di epilessia di lunga data.

I. — B... V..., anni 13, falegname, nato e residente in Vigatto. (Degenza in Clinica: 19 aprile-23 maggio 1910).

Anamnesi. — La nonna paterna era di carattere piuttosto impressionabile ed eccitabile. Uno zio paterno incominciò ad avere accessi epilettici a 45 anni e morì in seguito ad un accesso. Nessuna malattia pregressa degna di nota nel paziente; esiste soltanto una certa facilità ai disturbi gastro-enterici. Gli accessi epilettici precedettero di poco la pubertà; incominciarono verso la metà di ottobre del 1909 senza che se ne possa rintracciare causa alcuna. Il ragazzo racconta che improvvisamente si sentì « stirare la guancia destra », non potè più tirare il fiato ed improvvisamente cadde a terra in preda ad una scarica convulsiva. Un secondo accesso comparve

---

normali, riflessi cremasterici normali, un po' deboli gli addominali specialmente a destra. Presenza di vertigini. Le convulsioni epilettiche cominciano con un tremore dell'arto superiore destro, si ha quindi perdita della coscienza seguìta dagli altri fenomeni comuni.

Tra i segni speciali di deficienza si nota soltanto un legger grado di pronazione della mano. Mancano tutti i riflessi morbosi speciali e le sincinesie.

Funzioni di senso, organiche e psichiche. — Normali.

Ci troviamo qui dinnanzi ad un epilettico in cui gli antecedenti neuropatici si riducono all'alcoolismo paterno ed in cui mancano vere alterazioni del carattere ed anomalie degenerative. Dobbiamo fermare la nostra attenzione sul tifo e sulla scarlattina sofferti nei primi anni di vita. Il trauma al capo può esser trascurato perchè rimase senza conseguenze. Abbiamo da fare con una forma idiopatica o con una forma cerebroplegica? Questa ultima ipotesi potrebbe esser sostenuta dal fatto che le convulsioni cominciano dal lato destro, e che da questo lato è indebolito il riflesso addominale, e presente, per quanto leggero, il segno della pronazione; però questi sintomi sono così lievi ed in numero tanto scarso di fronte alla quantità di altri segni di lesione organica, che grande luce non può giungere da essi per formulare con sicurezza la diagnosi di natura della forma epilettica.

dopo 8 giorni; quindi gli accessi si fecero assai più frequenti (fino a 4-5 al giorno). Talora l'accesso è incompleto, si riduce ad un semplice grido gutturale, a scosse del capo e delle spalle senza perdita di coscienza. Non sofferse nè soffre di vertigini. Bevette sempre pochissimo vino.

In Clinica, in seguito a cure, gli accessi diminuirono notevolmente (4 soli nel periodo di 34 giorni), uscitone ebbe ancora un accesso il 1° giugno, da questo giorno sino al 20 novembre u. s. non ebbe più alcuna scarica convulsiva.

Esame obbiettivo.

Caratteri degenerativi. — Asimmetria facciale. Omodontia.

Misure craniche. — Diam. A. P. 180. Diam. Tr. 155. Curva A. P. 330. Curva Tr. 380. Circonf. 530. Capacità cranica prob. 1575. Indice cefalico 86.

Funzioni di moto. — Non esistono paralisi, paresi, contratture, alterazioni della eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli. Pupille uguali reagiscono alla luce ed all'accomodamento. Funzione motoria del linguaggio normale. Normali i riflessi superficiali e profondi. Tremore notevole alle palpebre ed alla lingua, in minor grado alle mani. Convulsioni epilettiche comuni, ora complete ora incomplete. Mancano tutti i segni particolari di deficienza e di disturbo della coordinazione nei movimenti, tutti i riflessi morbosi speciali e le sincinesie.

Funzioni di senso. — Normali.

Funzioni organiche. — Nulla di notevole se si eccettua la facilità ai disturbi gastro-enterici.

Funzioni psichiche. — Normali.

In questo ammalato sono da notarsi: la presenza di caratteri proprî alle parafrenie (ereditarietà, mancanza di una causa morbosa grave attuale, caratteri degenerativi), e l'assenza di tutti i segni patognomonici delle lesioni organiche del sistema nervoso. I disturbi gastro-enterici sono da considerarsi come elementi puramente occasionali.

II. — R... A..., anni 14, fabbro, nato e residente a Luzzara. (Ambulatorio, 2 maggio 1910).

Anamnesi. — Il padre ed uno zio paterno sono stati forti bevitori di vino e liquori.

Il ragazzo non sofferse mai alcuna malattia grave; incorre facilmente in disturbi gastro-enterici per lo più di natura lieve. Per quanto riguarda il carattere i famigliari han sempre notato in lui una certa irrequietezza e facilità agli scatti collerici.

Nel luglio del 1910 ebbe a soffrire di un trauma psichico perchè rincorso da un mulo. Nell'ottobre fu costretto a letto per circa 12 giorni per disturbi gastroenterici accompagnati da lieve ipertermia. Quando si alzò la madre notò che egli era cresciuto notevolmente in statura. Ai primi di novembre (circa 20 giorni dopo la suddetta malattia) ebbe improvvisamente un accesso convulsivo senza che se ne possa rintracciare la causa. Un secondo accesso si rinnovò il giorno dopo, un terzo comparve ai primi di dicembre, un quarto verso la metà di febbraio, ed un quinto alla fine di aprile.

Esame obbiettivo.

Caratteri degenerativi. — Asimmetria facciale. Presenza della apofisi lemurinica.

Misure craniche. — Diam. A. P. 175. Diam. Tr. 150. Curva A. P. 335. Curva Tr. 360. Circonferenza cranica 540. Cap. cranica prob. 1560. Indice cefalico 85.7.

Funzioni di moto. — Mancano fenomeni di paralisi e di paresi, contratture, alterazioni della eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli. Pupille uguali, reagiscono alla luce ed all'accomodamento. Funzione motoria del linguaggio normale. Riflessi profondi: rotulei e periostei un po' vivi, addominali e cremasterici normali a destra, indeboliti a sinistra. Presenza di vertigini, specialmente in prossimità degli

accessi. Le convulsioni incominciano sempre con intorbidamento della vista, ronzio agli orecchi, quindi grido e perdita di coscienza accompagnata da periodi tonici e clonici comuni.

Mancano tutti i segni particolari di deficienza e di disturbi di coordinazione dei movimenti, tutti i riflessi morbosi speciali e le sincinesie.

Funzioni di senso e psichiche. — Normali.

Funzioni organiche. — Si nota solo la facilità con cui incorre in disturbi gastroenterici.

Anche qui la forma morbosa presenta i seguenti caratteri: ereditarietà, stigmate degenerative, mancanza di ogni segno di lesione organica, se si eccettua la lieve perturbazione dei riflessi. Dall'anamnesi risulta che una ventina di giorni prima del comparire della epilessia il paziente sofferse disturbi gastro-intestinali accompagnati da ipertermia. Il reale rapporto fra tali disturbi (i quali durarono solo 12 giorni) e gli accessi convulsivi che sono molto rari non è facilmente dimostrabile; probabilmente essi hanno semplicemente contribuito allo scoppio della malattia.

III. — V... A..., anni 14, celibe, contadino, nato e residente a Bardi (Degenza in Clinica: 2 febbraio-8 marzo 1910).

Anamnesi. — Uno zio paterno è epilettico. Cominciò a camminare a 18 mesi, fu allattato fino a 3 anni. Sofferse il morbillo. Non patì alcuna malattia grave. Voracissimo nel mangiare cade spesso in lievi disturbi gastro-enterici.

Verso il 4°-5° anno di vita comparvero le convulsioni epilettiche, senza che nessuna causa possa esserne chiaramente riscontrata. In principio esse erano rare, dopo qualche anno si fecero più frequenti e gravi (4-5 alla settimana e talora 2-3 al giorno), diminuirono quindi nuovamente di numero e gravità, da qualche mese ritornano ad esser frequenti. Il paziente è piuttosto irrequieto, instabile ed irresoluto, di intelligenza poco pronta. È molto incline alle bevande alcooliche.

Esame obbiettivo.

Caratteri degenerativi. — Asimmetria facciale. Orecchie sessili e ad ansa. Presenza dell'apofisi lemurinica. Progeneismo.

Misure craniche. — Diam. A. P. 180. Diam. Tr. 155. Curva A. P. 325. Curva Tr. 350. Circonf 510. Cap. cranica prob. 1520. Ind. cefalico 86.

Funzioni di moto. — Non esistono fatti di paralisi e paresi, contratture, alterazioni della eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli. Pupille uguali reagiscono alla luce ed all'accomodamento. Normale la funzione motoria della parola. Riflessi profondi normali; cutanei: normali gli addominali, vivi i cremasterici. Tremore evidente alle mani ed alla lingua. Presenza di vertigini. Convulsioni epilettiche incomplete: senso di costrizione alla gola, annebbiamento della vista e perdita della coscienza, non grido e solo qualche volta alcune scosse muscolari degli arti superiori.

Dei segni speciali di deficienza esiste solo un leggerissimo grado della pronazione a destra. Mancano i riflessi morbosi speciali e le sincinesie.

Funzioni di senso. — Nulla di notevole.

Funzioni organiche. — Si deve ricordare solo la facilità con cui incorre in disturbi gastro-enterici in seguito alla voracità.

Funzioni psichiche. — Certo grado di ottusità della intelligenza.

Anche in questo caso sono evidenti parecchi caratteri di parafrenia, manca una causa morbosa grave dimostrabile, ed ogni segno di lesione organica. Il fenomeno della pronazione isolato e poco manifesto come appare nel malato può talvolta riscontrarsi anche nel normale.

IV. — B... D..., anni 16, contadino, nato e residente a Treviglio. (Degenza in Clinica: 12-23 novembre 1910).

Anamnesi. — Padre vivente, da 5 anni non può più camminare per una affezione di cui non è possibile precisare la natura. Madre soggetta a frequenti cefalee. L'A. incominciò a parlare ed a camminare solo verso i 18-20 mesi. Da piccino sofferse alcune malattie di natura incerta (probabilmente i comuni esantemi infantili), non molto gravi. Dall'età di 4 anni incominciarono a manifestarsi gli accessi epilettici senza una causa grave morbosa rilevabile. Furono ora più ora meno frequenti, e quasi sempre notturni. L'ammalato, già fin poco tempo dopo la nascita, manifestò un carattere eminentemente disintegrato: mangiava qualunque cosa, ad es., il carbone; è impulsivo, collerico, con poca attitudine e volontà al lavoro. Lo sviluppo delle facoltà intellettive e psichiche è assai deficiente.

Esame obbiettivo.

Caratteri degenerativi. — Legger grado di asimmetria facciale, notevole sviluppo degli zigomi e della mandibola, presenza della apofisi lemurinica, due vortici nei capelli in corrispondenza della regione occipito parietale, fronte molto bassa, mani tozze.

Misure craniche. — Diam. A. P. 190. Diam. Tr. 160. Curva A. P. 340. Curva Tr. 355. Circonf. 530. Cap. cranica prob. 1575. Indice cefalico 84.

Funzioni di moto. — Non esiste alcuna paralisi o paresi muscolare, nè contratture. Nessuna alterazione dell'eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli, e della funzione motrice del linguaggio. Pupille uguali reagiscono alla luce ed all'accomodamento. Tremore alle mani ed alla lingua. Riflessi profondi: rotulei normali, cremasterici un po' vivi; riflessi superficiali; normali gli addominali, normale il cremasterico a destra, debole a sinistra. Assenza di vertigini. Convulsioni epilettiche tipiche.

Mancano tutti i segni speciali di deficienza e di disturbi della coordinazione dei movimenti, tutti i riflessi morbosi speciali e le sincinesie.

Funzioni di senso. — Diminuzione (forse apparente) della sensibilità estesiometrica: a destra mm. 3, a sinistra 2½.

Funzioni organiche. — Nulla di notevole, si eccettua una ostinata stitichezza.

Funzioni psichiche. — Notevole arresto nello sviluppo delle facoltà mentali (frenastenia).

In questo caso sono molto evidenti i caratteri propri delle parafrenie, manca una causa morbosa dimostrabile, ed ogni segno di lesione organica del sistema nervoso.

V. — T... M..., di anni 37, celibe, contadino, nato e residente a Parma. (Degenza in clinica: 10 novembre 1909-20 gennaio 1910).

Anamnesi. — Non si possono avere notizie attendibili sulla ereditarietà neuropatica, perchè il paziente rimase orfano del padre e della madre in tenera età, e visse sempre solo. Non risulta abbia sofferto malattie gravi: nell'adolescenza ebbe alcune volte disturbi gastro-enterici. Fu riformato al servizio militare per deficienza di costituzione organica. Esclude di aver avuto alcuna malattia venerea. È discreto bevitore, ma sensibilissimo agli effetti dell'alcool.

A 21 anni cominciò a soffrire convulsioni epilettiche, più o meno frequenti e gravi secondo i periodi, per le quali fu quasi ogni anno ricoverato in questo ospedale. L'ammalato non sa fornire alcuna notizia sulle cause possibili per lo scoppio della malattia, nè sulla frequenza e sulla gravità degli accessi. È di carattere eccessivamente timido, pronto però agli scatti di collera, spesso sproporzionati alla causa che li determina.

Esame obbiettivo:

Caratteri degenerativi. — Notevolissimo grado di asimmetria facciale.

Misure craniche. — Diam. A. P. 175. Diam. Tr. 148. Curva A. P. 325. Curva Tr. 350. Circonf. 528. Cap. cranica probabile 1026. Indice cefalico 84.

Funzioni di moto. — Nessun fenomeno di paralisi e paresi muscolare, nè contratture, nè alterazioni della eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli. Pupille

uguali, un po' midriatiche, reagiscono un po' pigramente alla luce. Funzione motoria della parola normale. Tremore notevole alle mani ed alla lingua. Riflessi cutanei normali; riflessi profondi: periostei normali, rotulei un po' vivi, specialmente a sinistra Presenza di vertigini. Convulsioni epilettiche tipiche.

Tra i vari segni di deficienza si nota solo un leggero grado di pronazione della mano e di ipotonia del tricipite. Nessuno dei riflessi morbosi speciali, nè delle sincinesie.

Funzioni di senso. — Normali.

Funzioni organiche. — Si deve notare soltanto la presenza di periodi di stitichezza alternati ad altri di diarrea.

Funzioni psichiche. — Esiste un certo grado di deficienza mentale.

Noi ci troviamo qui di fronte ad uno di quei casi, frequentissimi, in cui le note anamnestiche ci dànno dati molto incerti e malsicuri. Il fattore ereditario perciò non può essere dimostrato, ed allo stesso modo non può essere escluso che il soggetto nei primi anni di vita abbia sofferto qualche malattia capace di determinare lesioni cerebrali permanenti.

L'esame obbiettivo mette in luce la presenza di caratteri degenerativi e la mancanza di reali segni di lesione organica. Quei pochi che esistono: riflessi rotulei un po' vivi, specialmente a sinistra, leggero grado del fenomeno della pronazione e di ipotonia del tricipite, sono così lievi che non possono avere per la diagnosi alcun valore. La grande sensibilità all'alcool deve avere contribuito al manifestarsi della malattia.

Contro l'ipotesi che si tratti di una forma di epilessia da grave causa morbosa attuale (alcoolismo), parlano: la presenza di caratteri degenerativi e la persistenza del processo morboso anche quando le cause furono sottratte.

VI. — B... V..., di anni 38, coniugata, massaia, nata e residente a Fornovo. (Degenza in clinica: 26 gennaio-3 marzo 1910).

Anamnesi. — Il padre, forte bevitore, morì a 50 anni per affezione cardiaca. Madre morta a 42 anni per malattia di lunga durata, di natura non ben precisabile. Sofferse il morbillo nell'età infantile. A 14 anni comparvero le mestruazioni, sempre regolari per quantità e periodo di ritorno. Qualche volta ebbe leucorrea. Poco tempo prima della pubertà comparvero convulsioni epilettiche, le quali in seguito a cure cessarono. Si sposò a 18 anni; ebbe sei gravidanze, e durante ciascuna di esse, specialmente se si trovava in un ambiente chiuso con molte persone, ebbe di nuovo convulsioni, ma assai leggere. Da circa sette anni le convulsioni sono ritornate gravi e frequenti. Esse si manifestano però soltanto in corrispondenza del periodo mestruale (ora lo precedono, ora lo seguono) e lasciano dietro di sè nell'ammalata uno stato di intontimento, di irascibilità, di poca volontà al lavoro, il quale dura per 7-8 giorni. Nei periodi intervallari l'ammalata ha talora vertigini, talora cefalea, talora crisi di abbattimento psichico, di angoscia, talora offuscamento passeggero della vista. I famigliari hanno sempre notato nella paziente una deviazione dal carattere normale: è piuttosto incostante e bizzarra, spesso ha scatti di collera per un nonnulla, spesso diventa taciturna e sfugge la compagnia Non ha mai ecceduto in bevande alcooliche.

Esame oggettivo:

Caratteri degenerativi. — Notevole asimmetria facciale.

Funzioni di moto. — Mancano fenomeni di paralisi e di paresi, contratture, alterazioni della eccitabilità meccanica dei nervi e dei muscoli, della funzione mo-

toria della parola. Le pupille reagiscono alla luce; a destra la pupilla è più ristretta, la rima palpebrale più abbassata, e l'occhio più infossato (sintomo di C. Bernard-Horner, che talora compare negli epilettici). Strabismo interno apparente. Miopia elevatissima. Riflessi superficiali e profondi normali. Mancano tutti i segni particolari di deficienza, di disturbi di coordinazione dei movimenti, i riflessi morbosi speciali, le sincinesie.

Funzioni di senso. — Talora senso di formicolio alle braccia ed alle gambe. Talora cefalea.

Funzioni organiche. — Normali.

Funzioni psisiche. — Non appare altro di notevole all'infuori di quello che è stato sopra ricordato.

Ci troviamo in questo caso di fronte ad una forma di epilessia in cui si notano i caratteri proprî delle parafrenie, con mancanza di una causa morbosa grave riferibile chiaramente alla malattia, e di tutti i segni di lesione organica. Gli accessi sono eminentemente legati ai periodi mestruali, causa parafisiologica, che ha determinato l'apparire della malattia nel soggetto ereditariamente predisposto.

***

Vi sono adunque casi di epilessia in cui i segni di lesione organica sono evidenti, ed in questi per lo più l'anamnesi rivela l'esistenza di processi cerebropatici anteriori (1); ed altri in cui questi segni mancano, ed ove invece sono frequenti i caratteri generali di parafrenia, ove non è possibile, quando l'anamnesi dà risultati positivi, dimostrare l'esistenza di una causa morbosa grave attuale, sufficiente a spiegare l'accesso. Ciò non toglie però che in essi possano esistere cause occasionali (es. auto-intossicazioni, cause riflesse, ecc.), le quali, senza determinare, favoriscono soltanto il comparire della malattia, come lo dimostra il fatto che esse si riscontrano normalmente in un grande numero di individui senza che in essi provochino scariche convulsive.

La mancanza di questi segni patognomonici di lesione organica del sistema nervoso potrebbe essere dovuta al fatto che la lesione cerebrale, pur esistendo, è così lieve da non manifestarsi con alcuno dei fenomeni di lesione delle vie motrici, ma colla sola scarica epilettica. Occorre però notare che ormai è quasi universalmente riconosciuta la grande sensibilità di alcuni di questi segni, poichè compaiono in certe affezioni di natura organica, anche se sono leggere e prive di ogni sintomo di paralisi, o di paresi. Come ha dimostrato Thomas nella corea di Sydenham e nelle emicoree, i segni di lesione organica rimangono talvolta gli unici testimoni (eccet-

(1) Incidentalmente si può notare che i segni di lesione organica, quando esistono, acquistano un grandissimo valore diagnostico in tutti quei casi assai complessi, ove la diagnosi fra accesso epilettico ed accesso isterico era sino ad oggi assai difficile e sempre incerta.

tuate le contrazioni coreiche) di quella lesione cerebrale, sia pur leggera, che forma il *substratum* della malattia.

Va notato che non sempre si può stabilire con sicurezza che in alcuni casi di epilessia, dove pure esistono sintomi di deficienza motrice con segni di lesione organica, se essi siano primarî o non piuttosto secondarî alla frequenza ed alla gravità degli accessi. Roncoroni, per es., ha dimostrato che molte manifestazioni di deficienza nelle funzioni di moto negli epilettici sono secondarie agli accessi.

Si potrebbe anche obbiettare che nelle forme leggere di epilessia i segni di lesione organica esistano nei primi stadî della malattia e sfuggano quindi facilmente alle ricerche obbiettive ulteriori. A tale obbiezione io credo di aver in parte risposto colla ricerca di questi sintomi in forme di epilessia recente non dovuta a cause morbose gravi attuali, nè a processi cerebropatici anteriori. Anche in questi casi, come vedemmo, essi mancano. D'altra parte non è facile sostenere che questi segni, i quali compaiono spesso per primi e rivelano persino lesioni organiche leggere, debbano scomparire col procedere e coll'aggravarsi della forma morbosa, mentre sappiamo che generalmente alcuni di essi, come l'esagerazione dei riflessi, permangono anche quando i fenomeni di deficienza sono scomparsi. Argomento di nuovo recentemente sostenuto ed illustrato da von Monakow.

Si può perciò affermare che la mancanza dei segni di lesione organica in una serie di casi di epilessia escluda in essi categoricamente la possibilità di un processo cerebropatico anteriore? Io credo che non ci si possa, in base a questo nuovo dato, che ha pure il suo valore, ritenere autorizzati a rispondere affermativamente alla domanda; è certo però che la mancanza di questi segni, unita all'esito negativo di una accurata indagine anamnestica ed alla presenza di anomalie di sviluppo psichico e somatico, ci consigliano di non rinunziare ancora completamente al concetto della possibilità di una forma di epilessia idiopatica.

L'epilessia idiopatica d'altra parte è pur essa la conseguenza di una lesione cerebrale, di una alterazione degli elementi cellulari e delle fibre nervose, non però secondaria a processi d'infezione, di intossicazione od a lesioni grossolane (emorragie, tumori, tubercoli, ecc.), sopravvenute nel periodo fetale o nell'età infantile od adulta, ma espressione di particolari alterazioni di sviluppo che possono essersi tradotte in ancora ignote od appena intravvedute modificazioni della struttura della corteccia, o dei caratteri istologici o delle proprietà fisico-chimiche degli elementi nervosi.

Parma, dicembre 1910.

BIBLIOGRAFIA.

ALZHEIMER. *Die Gruppierung der Epilepsie.* (Rif. da VEDRANI in Giornale di Psichiatria clinica e Tecnica manicomiale, anno XXXV, fasc. 3).

BABINSKI. *Signe d'hypotonie du membre supérieur.* Bulletin de la Société de Biologie, Paris, 1896.

BABINSKI. *De la flexion combinée de la cuisse et du tronc dans la chorée de Sydenham.* Société de Neurologie, Paris, 12 janvier, 1905; Revue neurologique, 1905.

BABINSKI. *De la pronation de la main dans l'hémiplégie organique.* Revue neurologique, 1907.

BABINSKI. *De l'abduction des doigts dans l'hémiplégie organique.* Revue neurologique, 1907.

BABINSKI. *Sur le réflexe cutané plantaire.* Revue neurologique, 1906-907.

BIANCHI. *Trattato di Psichiatria.* Napoli, Pasquale 1905.

BYCHOWSKI. *Zur Phänomenologie der cerebralen Hemiplegie.* Neurologisches Centralblatt, 1907.

BYCHOWSKI. *Pourquoi certains hémiplégiques ne peuvent-ils pas soulever simultanément les deux jambes?* Revue neurologique, 1907.

CACCIAPUOTI. *Nuovi segni di paralisi organica dell'arto inferiore.* Annali di nevrologia, 1910.

CHARPENTIER. *Signe de Babinski dans la chorée de Sydenham.* Société de neurologie, Paris, 6 décembre 1906; Revue neurologique, 1906.

CHARPENTIER. *Chorée de Sydenam, maladie organique.* Société de neurologie, 1 décembre 1910; Revue neurologique, 1910.

CLAUDE. *Deux cas de chorée persistente avec signes de lésions anatomiques légères du système nerveux.* Société de Neurologie, Paris, 1er juillet 1909; Revue neurologique, 1909.

CLAUDE et SCHAEFFER. *Diplégie cérébrale spasmodique de l'enfance avec symptômes associés.* Société de Neurologie, Paris, 3 juin 1909; Revue neurologique, 1909.

DUPRÉ et MERKLEN. *L'insuffisance pyramidale physiologique de la première enfance et le syndrome de débilité mentale.* XIXme Congrès des médecins aliénistes et neurologistes, Nantes, 2-8 août 1909; Revue neurologique, 1909.

GRAMEGNA. *Sul segno di Grasset e Gaussel nelle lesioni della motilità degli arti inferiori.* Rivista di Patologia nervosa e mentale, 1908.

GRASSET. *Un signe de paralysie organique du membre inférieur.* Revue neurologique, 1907.

GRASSET et GAUSSEL. *Un signe de paralysie organique du membre inférieur.* Revue neurologique, 1905.

JUMENTIÉ et CHENET. *Chorée de Sydenham avec troubles organiques.* Société de Neurologie, Paris. 1er juillet 1909; Revue neurologique, 1909.

HOOVER. *Un nouveau signe pour déceler la simulation ou la Paralysie fonctionnelle des membres inférieurs.* The Journal of the American medical Association, 1908.

HIGIER. *Deux cas de Diplégie cérébrale infantile.* Société médicale de Varsovie, Section de Neurologie et de Psychiatrie, 22 janvier 1910.

KLIPPEL et WEIL. *De la flexion spontanée du pouce par redressement provoqué des autres doigts chez les hémiplégiques contracturés.* Revue neurologique, 1909.

KNAPP. *Le mécanisme du réflexe plantaire. Le réflexe plantaire croisé.* Review of Neurology and Psychiatry, 1907.

KRAEPELIN. *Trattato di Psichiatria.* Trad. ital., Vallardi, Milano.

LHERMITTE. *De la valeur du Phénomène de l'opposition complémentaire comme moyen de diagnostique entre les hémiplégies organiques et les hémiplégies fonctionnelles.* Semaine médicale, 1908.

LISSMANN. *Neuere Untersuchungen über den dorsalen Fussrückenreflex.* Münchener medizin. Wochenschrift, 1907.

LONG. *Sur l'absence fréquente de la contracture permanente dans l'émiplégie cérébrale enfantile.* Revue neurologique, 1910.

LONG et NOICA. *Absence de contracture et état insuffisant des réflexes tendineux dans un cas d'émiplégie cérébrale enfantile.* Société de Neurologie, 3 décembre 1908; Revue neurologique, 1908.

LUGARO. *I problemi della psichiatria odierna.* Sandron, Palermo, 1907.

MARCHAND. *Manuel de Neurologie.* Doin, Paris, 1909.

MARIE et FOIX. *Sur la rétraction réflexe du membre inférieur provoquée par la flexion forcée des orteils.* Société de Neurologie, Paris, 7 juillet 1910; Revue neurologique, 1910.

MARINESCO. *Contribution à l'étude du mécanisme des mouvementes volontaires et des fonctions du faisceau pyramidal.* Semaine médicale, 1903.

MATTIROLO. *Semeiologia delle malattie nervose.* Unione Tipografico-Editrice, Torino, 1910.

MEDEA. *Contributo allo studio dei riflessi cutanei e profondi nelle malattie del sistema nervoso.* Ospedale Maggiore, 1906.

MONAKOW. *Ueber Lokalisation der Hirnfunktionen.* Vortrag, gehalten am 23. September 1910 in der II. allgemeinen Sitzung der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Könisberg. Bergmann, Wiesbaden, 1910.

MORSELLI A. *Concetti odierni nella patogenesi della epilessia.* XVII Congresso sanitario interprovinciale dell'Alta Italia, Trento e Trieste. Genova, 3-6 novembre 1910.

NERI. *Sur un nouveau signe d'hémiplégie organique.* Revue neurologique, 1909; Nouvelle Iconographie de la Salpétrière, 1909.

NOICA. *La perte des mouvements isólés des doigts et des mouvements d'opposition du pouce, avec conservation des mouvements d'ensemble des doigts, chez des malades atteints d'émiplégie cérébrale légère.* Société de Neurologie, Paris, 2 avril 1908; Revue neurologique, 1908.

NOICA et DUMITRESEN. *Sur le relachement des muscles dans l'hémiplégie organique.* Revue neurologique, 1910.

OPPENHEIM. *Trattato delle malattie nervose.* Traduzione italiana. Società Editrice Libraria, Milano, 1904.

RAÏMISTE. *Deux signes d'hémiplégie organique du membre inférieur.* Revue neurologique, 1909.

RAÏMISTE. *Symptôme de la paralysie centrale organique du membre supérieur.* Revue neurologique, 1909.

ROMAGNA-MANOIA. *Sur deux signes d'hémiplégie organique du membre inférieur.* L'Encéphale, 1909.

RONCORONI. *Trattato clinico dell'epilessia.* Vallardi, Milano, 1895.

RONCORONI. *Alterazioni di moto negli epilettici nei periodi intervallari.* Annali di Freniatria e Scienze affini, 1900.

RONCORONI. *Considerazioni generali sulla etiologia dell'epilessia.* Annali di Freniatria e Scienze affini, 1907.

RONCORONI. *Introduzione alla clinica delle malattie nervose e mentali.* Unione Tipografica Editrice, Torino, 1910.

SAINTON. *De l'identité du nouveau signe décrit par V. Neri dans l'hémiplégie organique et du signe de Kernig.* Revue neurologique, 1910.

STCHERBACK. *Signe de Babinski et dissociation des réflexes profondes et cutanés, provoqués expérimentalement chez l'homme. Valeur sémeiologique du reflexe dorsal du pied.* Revue neurologique, 1908.

SOUQUES. *Sur le phénomène des interosseux de la main ou phénomène des doigts dans l'hémiplégie organique.* Société médicale de Paris, 28 juin 1907.

TANZI. *Malattie mentali.* Società Editrice Libraria, Milano, 1905.

TEDESCHI. *Sul riflesso dorso-cuboideo del piede.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1907.

THOMAS. *La chorée persistente peut-être congénitale. Signes de perturbation du faisceau pyramidal.* Revue neurologique, 1907.

THOMAS. *Traitément de la chorée de Sydenham.* La Clinique, 1909.

THOMAS. *De la nature organique de certaines chorées de Sydenham.* Société de Neurologie, Paris, 3 juin 1909; Revue neurologique, 1909.

THOMAS. *Chorée de Sydenham, maladie organique.* XIXme Congrès des médecins-aliénistes et neurologistes, Nantes, 2-8 août 1909; Revue neurologique, 1909.

THOMAS et TINEL. *Hémichorée et signes de lésions organiques du système nerveux central,* etc. Revue neurologique, 1909.

TONNINI. *Le epilessie.* Bocca, Torino, 1891.

VALDES ANCIANO. *Syphilis du système nerveux. Réflexes croisés paradossaux.* Revista médica cubana, 1906.

VINCENT. *De la valeur de quelques signes peu usités dans le diagnostic des hémiplégies organiques et des tumeurs cérébrales.* Société de Neurologie, Paris, 7 mai 1908; Revue neurologique, 1908.

VORKASTNER. *L'epilessia* « La Clinica Contemporanea ». LEYDEN e KLEMPERER, Vol. VI²; Società Editrice Libraria. Milano, 1909.

WEISENBURG et MANGER. *Nouveaux symptômes cliniques dans l'hémiplégie et dans le tabès.* Philadelphia Neurological Society, 26 février 1907; The Journal of Nervous and mental Diseases, 1907.

WEIGANDT. *Atlante e Manuale di Psichiatria.* Società Editrice Libraria, Milano, 1909.

WOGT. *Die klinische Gruppierung der Epilepsie.* Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 1907.

Riassunto del lavoro.

L'A. ha ricercato molti di quei segni, che sono oggidì ritenuti patognomonici di lesioni, anche leggere, dei centri motori e delle vie piramidali in 30 casi di epilessia. In due casi essi non erano tali da avere un valore decisivo per la diagnosi ed i dati anamnestici non escludevano la possibilità di un processo cerebro-patico; in dieci erano presenti in gran numero, qualcuno appariva così chiaro da non lasciar

dubbio sulla diagnosi e l'anamnesi dava indizi di un processo cerebro-patico anteriore; in diciotto questi segni mancavano completamente o se esistevano erano di assai dubbio valore. Fra questi ultimi però è necessario distinguere 5 casi in cui mancavano assolutamente i caratteri comuni delle parafrenie, l'epilessia era insorta in seguito ad una causa morbosa grave attuale e scomparve appena fu rimossa in modo definitivo la causa determinante; e 13 casi in cui prevalevano i caratteri di parafrenia e non era chiaramente dimostrabile una causa morbosa grave per l'insorgere dell'accesso.

L'A. crede che la mancanza di questi segni di lesione organica in alcuni casi di epilessia non possa escludere in essi categoricamente la possibilità di un processo cerebro-patico anteriore; rileva però la coincidenza dell'assenza di tutti o di gran parte di questi segni sopratutto in quei casi di epilessia ove tra i dati anamnestici, accuratamente ricercati, non è possibile rintracciare alcuna causa morbosa grave direttamente riferibile allo scoppio della malattia, ed ove predominano spesso i caratteri di parafrenia. Non è possibile, senza giungere a conclusioni premature ed eccessive, con questo dato sintomatologico nuovo risolvere la questione complessa delle varie forme di epilessia; la ricerca di questi sintomi va consigliata però vivamente per il contributo che essa può portare alla diagnosi di natura del processo morboso, ed assume, quando i sintomi di lesione organica esistono, una grandissima importanza diagnostica in tutti quei casi complessi, ove diagnosi fra accesso epilettico ed accesso isterico era sino ad oggi assai difficile ed incerta.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C

L. Pozzi, resp.

(48)

Anno XVIII Roma, luglio 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

MANICOMIO PROVINCIALE DI ROMA
Prof. G. MINGAZZINI

Studio clinico ed anatomo-patologico sulla dementia paralytica post tabem

per il dott. PUBLIO CIUFFINI
assistente nella R. Clinica Medica, aiuto medico negli ospedali.

Nel maggior numero dei casi di tabe, la psiche per tutta la durata della malattia non presenta alterazioni di sorta. Alcuni tuttavia ritengono che si debba considerare già come uno stato di alterazione mentale la rassegnazione eccessiva, colla quale tali malati sogliono sopportare i fieri dolori, le sofferenze del loro stato morboso. Tutti però sono d'accordo nel rilevare come nel decorso della tabe dorsale possano insorgere alcune psicosi, che, variamente intrecciandosi alla prima, ne complicano la sintomatologia, ne modificano il decorso clinico, ne allargano la entità patologica. Fra di esse notevolissima per importanza e per frequenza è la demenza paralitica. Ricorderò a questo proposito le vedute di coloro, che più da vicino si occuparono dell'argomento. In uno studio di Charcot sulla tabe e la paralisi per primo si trova una completa esposizione della taboparalisi; a proposito della quale aveva distinto tre possibilità: tabe che succede ad una paralisi, paralisi con affezioni dei cordoni posteriori, e paralisi che succede ad una tabe.

Kraepelin osserva che talvolta i segni di una malattia tabica precedono di molto tempo l'inizio della paralisi progressiva, perfino di anni; paralisi ascendente. Binswanger in seguito mise in rilievo alcuni tipi, fra i quali quello di un tabico, in cui, dopo un accesso paralitico, insorgono acutissimamente i fenomeni psichici della paralisi; nota infine le difficoltà della diagnosi differenziale fra taboparalisi e demenza post-sifilitica.

Il Meyer, d'accordo colla maggior parte degli altri autori, ritiene che nei casi di psicosi non paralitiche nella tabe si tratti di un incontro puramente casuale di due malattie completamente diverse.

Rühle riferisce l'osservazione di due tabici, nei quali nel decorso della tabe si svilupparono disturbi psichici, che avevano un' impronta di paranoia. L'autore ne trae la conseguenza che non vi sono rapporti determinati fra tabe e paralisi e che perciò la teoria della unità etiologica ed anatomo-patologica sia tutt' altro che dimostrata.

Anche Perpère nota come i disturbi psichici che si manifestano nei tabici, non hanno sempre il quadro della paralisi. In 178 casi di paralisi da lui presi in esame solo 11 mostravano sintomi tabici ed all'autopsia o si vedevano affetti i cordoni posteriori, o c'era un'affezione combinata dei cordoni posteriori e laterali, od esisteva una mielite diffusa.

Il Cassirer scrive che non si può menomamente dubitare che tabe e paralisi stiano tra loro in stretto rapporto, giacchè l'insorgenza comune dei sintomi paralitici e tabici nello stesso individuo è troppo frequente, per poterla ritenere una coincidenza casuale: $^1/_5$ dei casi di paralisi infatti, secondo Binswanger, esisterebbe in combinazione colla tabe. Quando invece ad una tabe, che esiste da lungo tempo, si associano sintomi di paralisi, si ha una vera e propria taboparalisi, quadro morboso niente affatto frequente. Cassirer ritiene una impellente necessità riguardare le due malattie come una unità morbosa ed osserva, che ovunque noi ci incontriamo, nel quadro della tabe, in anomalie psichiche, dobbiamo dapprima pensare di trovarci di fronte ad un paralitico.

Secondo Nageotte si avrebbero queste possibili varietà di unione della tabe colla paralisi: Tabe con leggeri disturbi psichici, che rammentano la paralisi; tabe con segni di incipiente paralisi; tabe con paralisi in forma incompleta; tabe con paralisi di qualsiasi specie; paralisi che insorge nel principio della tabe; paralisi che inizia con sintomi tabici; tabe e paralisi, che si sviluppano contemporaneamente; paralisi, che più tardi si complica colla tabe; paralisi, che presenta soltanto alcuni sintomi tabici.

Fürstner ritiene che siano necessari studi ulteriori per differenziare la tabe dalla paralisi e ciò per considerazioni cliniche ed anatomopatologiche. Egli ammette che nella taboparalisi si costituisca nel sistema nervoso centrale un identico processo, che porta alla sua distruzione in tempi diversi, ed a seconda della resistenza offerta. In altri casi tuttavia la localizzazione del processo non è favorevole al concetto di completa identità fra tabe e paralisi.

Gaupp invece, e con lui Nissl, ritengono di poter differenziare le due malattie per il loro decorso clinico: lento, progressivo, con soste di lunga durata nella tabe; acuto, tumultuoso, con remissioni, che confinano colla guarigione, nella paralisi.

Altri, tra cui Möbius, considerano i due quadri così strettamente uniti, che parlano di una malattia sola: si avrebbe cioè una paralisi progressiva, o tabe del cervello, quando la lesione colpisce prevalentemente quest'organo, una tabe, o paralisi progressiva del midollo, quando sono specialmente lese le vie spinali, una vera e propria taboparalisi quando le lesioni colpiscono l' uno e le altre. Tale opinione sarebbe avvalorata dalla comune etiologia sifilitica delle due malattie, e dalla comunanza di alcuni sintomi: paralisi dei muscoli oculari specialmente, e rigidità del riflesso pupillare.

Oppenheim, dopo aver ricordato che molto spesso ai sintomi della paralisi si combinano fenomeni di tabe, anche all' infuori della rigidità delle pupille, quali

l'atrofia degli ottici, che può precedere di anni le alterazioni psichiche, il sintoma di Westphal, una lieve atassia, il sintoma di Romberg, i disturbi della vescica, i dolori lancinanti, nota come vi sono dei casi, in cui la demenza paralitica si sovrappone ad una tabe, già perfettamente evoluta. Per la forma taboparalitica di paralisi progressiva, preceduta dalla tabe, ammette con Binswanger un decorso lentissimo, una durata talora di oltre 10 anni, delle lunghe soste, dei profondi difetti etici, una intelligenza a lungo conservata.

Se la tabe e la paralisi progressiva evolvono così frequentemente nello stesso soggetto, dipende secondo Dejerine e Thomas dal fatto che si sviluppano sullo stesso terreno, cioè nei sifilitici, spesso predisposti da una eredità psicopatica.

Recentemente Mott si è anche occupato dei sintomi cerebrali nella tabe e della taboparalisi. Egli richiama l'attenzione sulla frequenza dell'atrofia del nervo ottico nei casi di tabe e taboparalisi da lui osservati. Questo autore ha osservato degli attacchi di manìa, passati i quali, rimaneva atassia, la quale progrediva, mentre i sintomi mentali miglioravano assai: in tali casi, dopo morte, ha trovato un certo ispessimento delle meningi, ed una lieve atrofia delle sottostanti circonvoluzioni. Alcuni di tali pazienti possono essere considerati come taboparalitici, altri come casi di manìa, sopravvenuta in un paziente tabico. Per quanto risulta dall'esperienza dell'autore, deliri di persecuzione, specie se sistematizzati, accennano più ad una tabe associata con una psicosi, che non ad una taboparalisi, giacchè deliri di grandezza, eccitamento, euforia, molto frequentemente sopravvengono in un tabico, nel quale si sviluppino sintomi paralitici. Il Mott conclude che un paziente di tabe con sintomi mentali, il quale da un lato abbia assente il riflesso patellare e dall'altro presente, o che abbia una storia di attacchi emicranici, epilettiformi, apoplettici, o congestivi, con tutta probabilità è un taboparalitico.

Come si vede, al difuori di Nageotte, tutti sin' ora col nome di taboparalisi hanno compreso tanto *quelle forme di demenza paralitica che insorgono con sintomi anche tabici, quanto quegli altri casi, abbastanza numerosi, nei quali ad una tabe pura ed isolata, che abbia durato per un tempo più o meno lungo, tiene dietro una demenza paralitica, e che Mingazzini suole chiamare « dementia paralytica post tabem »*.

Eppure siffatta discriminazione è importantissima e dal punto di vista nosografico e specialmente da quello prognostico. Inoltre è importante questo studio, anche perchè, come si è visto, permangono tutt'ora alcune divergenze, che rendono non in ogni punto chiara ed indiscussa la speciale sindrome morbosa, ed il reperto anatomo-patologico, su cui essa si basa.

L'opportunità di poter disporre di un considerevole numero di storie cliniche di pazienti affetti da *demenza paralitica consecutiva a tabe dorsale*, i quali furono nell'ultimo ventennio ricoverati nel Manicomio Provinciale di Roma, mi indusse a compiere lo studio di questo argomento. I casi da me presi in esame furono 52; 19 dei quali corredati del relativo reperto necroscopico.

Al professor Mingazzini, il quale mise a mia disposizione il materiale clinico e i risultati delle autopsie, e mi favorì i suoi consigli, porgo qui i miei più vivi ringraziamenti.

Nelle tavole, che seguono, riassumo le storie cliniche ed i reperti anatomopatologici.

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
I	S... M... di Venezia, coniugato, entra il 15 aprile 1890 e muore il 9 giugno 1891	56 anni	uomo	Colonnello in ritiro	—	Vita dissoluta ed agitata. Forse sifilide	Alcuni anni fa disturbi atassici arti inferiori
II	C... A... di Roma, coniugato, entra il 28 febbraio 1894, muore il 26 maggio 1895	39 anni	uomo	Ispett. di P. S	—	Sifilide	Da molti anni sono comparsi dolori folgoranti agli arti inferiori
III	F... G... di Voghera, coniugato, entra il 28 febbraio 1895, muore il 15 giugno dello stesso anno	49 anni	uomo	Veterinario	—	Epilessia. Sifilide (?)	Dolori folgoranti agli arti inferiori, specie a sinistra.
IV	A... B... di Albano, celibe, entra il 20 giugno e muore il 9 agosto 1895	52 anni	uomo	Possidente (fu frate laico)	Assente	Alcoolismo. Forse sifilide	Qualche anno fa dolori lancinanti
V	D... M... F... di Aquila. Si presenta alla visita del 27 maggio 1896	44 anni	uomo	Usciere	Padre sofferente di sciatica	A 24 anni un'ulcera forse sifilitica	Da 6-7 anni dolori lancinanti agli arti inferiori, diffusisi poi anche ai superiori. Diplopia, diminuzione progressiva della vista

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Manca in proposito ogni notizia	Atassia agli arti inferiori, diplopia, anisocoria, attacchi epilettiformi negli ultimi tempi	Idee megalomaniache. .	Degenerazione dei funicoli gracile e cuneato, meningo-encefalite cronica, idrocefalo interno, edema del cervello, aortite cronica deformante (pia aderente solo sui lobi frontali e parietali).	
Da pochi giorni: in ispecie idee di grandezza	Tremori palpebrali, ipotonia dei muscoli innervati dal faciale inferiore di destra, tremori della lingua e delle mani, disturbi della fonazione, atassia degli arti inferiori, diminuita la forza muscolare. Romberg, tremori nella scrittura, ipoestesia tattile e dolorifica, sintoma di Argyll-Robertson e di Westphal. Artropatia piede sinistro	Delirio di grandezza, disturbi della memoria, incoscienza della malattia e della personalità, facile emotività, cambiamenti rapidi di umore	Meningo-encefalite cronica, idrocefalo interno, degenerazione dei cordoni posteriori.	
Qualche tempo dopo ictus apoplettiforme con paralisi transitoria a destra e disartria, attacchi clonici a destra. Delirio di persecuzione	Arteriosclerosi generale, atassia degli arti superiori e inferiori, Romberg, tremori, anisocoria, pupille rigide, aboliti i riflessi profondi, diminuita la sensibilità dolorifica, parestesie, udito abolito a destra, diminuito a sinistra, abolito l'olfatto, diminuita l'acuità visiva. Disartrie, tremori nella scrittura	Ha coscienza della malattia; gravi disturbi della memoria, approssimativa la nozione del tempo, difficoltà nel rievocare le parole	Aortite cronica deformante, meningo-periencefalite cronica, idrocefalo interno, ependimite della fossa romboidale, sinechie del pericardio, nefrite arteriosclerotica	Muore per nefrite.
Tende a distruggere gli oggetti, inveisce contro tutti, tentò di suicidarsi	Arteriosclerosi generale, deficiente convergenza dei bulbi oculari, anche l'azione del retto esterno è deficiente. Deficiente VII inferiore di sinistra. Andatura atassica, Romberg, atassia forte agli arti inferiori, perdita di feci, ritenzione di urina, ulcera al piede sinistro, tremori, anisocoria, aboliti i rotulei, diminuzione della sensibilità dolorifica alle gambe	Non risponde alle domande, umore depresso con periodi di ansia, vive in disparte, dorme poco	Assottigliate le ossa della calotta cranica, degenerazione dei cordoni di Goll e Burdach. Ateromasia delle arterie basilari, encefalite cronica diffusa, mediocre idrocefalo interno, ependimite della fossa romboidale. Chiasma, nervi ottici, III di sinistra, assottigliati e grigi.	Muore per cistite icorosa.
Da qualche tempo (cioè 6 anni dopo) la memoria dei fatti lontani e di alcuni dei vicini è andata diminuendo progressivamente. Comparve disartria	Capelli radi, incompleta l'abduzione di ambedue gli occhi, facile esauribilità dei faciali. Tremori della lingua e delle mani estese. Diminuito lo stimolo sessuale. Nulla a carico della motilità. Abolito riflesso irideo alla luce, torpido all'accomodazione, rotulei aboliti, cutanei esagerati, specie a destra. Andatura atassica. Romberg presente. Dolori lancinanti agli arti superiori e inferiori. Disartrie. Sensibilità dolorifica abolita in alcuni punti, ritardo di percezione della termica. Visus $^2/_5$; udito diminuito bilateralmente	Apatia, percezione corretta, ma ritardata, tarde le risposte. Incertezza nel fare i calcoli e nel rievocare le date. Ipobulia		

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
VI	P... V... di Roma, coniugato, entra il 19 febbraio 1895, muore il 2 gennaio 1896	42 anni	uomo	Impiegato	Una zia materna alienata	20 anni fa contrasse sifilide. Abuso di Venere	Iniziarono 4 anni fa con dolori folgoranti agli arti inferiori
VII	C. . T... di Velletri, domiciliato a Roma, coniugato, entra il 4 gennaio e muore il 29 febbraio 1896	42 anni	uomo	Calzolaio	—	Sifilide (?). Abuso di vino	Da 10 anni dolori lancinanti agli arti inferiori
VIII	De-N...M... di Roma, nubile, entra il 25 maggio e muore il 4 luglio 1897	54 anni	donna	Casalinga	—	Sembra non esista sifilide	Per 4 anni dolori lancinanti agli arti inferiori
IX	R... O .. di Roma, vedovo, entra il 13 marzo 1897, muore il 29 aprile 1898	47 anni	uomo	Cocchiere	—	Sifilide (?)	Da molto tempo dolori lancinanti alle gambe, crisi gastriche; i dolori da qualche tempo hanno invaso gli arti superiori. Disturbi visivi, tremori agli arti inferiori, incertezza di deambulazione, disturbi di udito sono comparsi negli ultimi tempi, è comparsa pure cefalea

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Da circa 7 mesi è irrequieto, commette atti stravaganti, dà segni di alienazione mentale	Movimenti delicati degli arti superiori, specie ad occhi chiusi, incerti. Tremori dei muscoli periorali, nella lingua protrusa e nelle mani estese. Deambulazione atassica. Romberg. Pupille miotiche e rigide, mancano i riflessi rotulei, pigri gli addominali. Diminuita la sensibilità dolorifica su tutto il corpo. Acuità visiva diminuita; qualche disturbo nel gusto. Disturbi disartrici.	Facoltà psichiche profondamente lese, esiste delirio di grandezza, memoria discretamente conservata	Degenerazione grigia dei cordoni posteriori, meningo - periencefalite cronica, aortite cronica deformante, pielonefrite purulenta, pneumonite lobare destra.	
Da 3 anni (cioè 7 anni dopo) idee micromaniache, ed in seguito mutismo, perdita di urine	Palpebra superiore destra abbassata e deficiente sollevamento di essa; paresi del retto interno destro, deficiente convergenza dei bulbi oculari. Ugola deviata a sinistra. Acuità visiva diminuita, pupille anisocoriche, piccole, rigide. Andatura atassica; Romberg e impossibilità di reggersi su gamba sola. Sensibilità dolorifica diminuita per tutto il corpo e più a destra. Riflessi patellari aboliti. Non disartria, lievi tremori nella scrittura	L'infermo risponde a monosillabi; deficientissima l'attenzione, le idee si svolgono lentamente e con difficoltà. Tono fondamentale dell'animo depresso, crede di essere molto povero; infermo tranquillo, non disturbi profondi di memoria.		
Da 3 mesi (cioè 3 anni dopo) disturbi mentali: la paziente facilmente dimentica i nomi e compie atti senza scopo	Nutrizione scadente, pupille miotiche, uguali, tremore dei muscoli periorali e della lingua protrusa, delle mani e delle dita. Forza muscolare scarsa agli arti inferiori e più a sinistra atassia, profondi disturbi del senso muscolare. Andatura atassica. Disartria. Pupille rigide alla luce, mancano i rotulei. Profonda anestesia dolorifica alle gambe e ritardo. Anche nelle altre regioni del corpo ipoalgesia e termo-ipoalgesia	Malata in istato di sopore, sta abbandonata, gli occhi semichiusi, risponde lentamente, presenta facile esauribilità. Profondi disturbi della memoria, con perdita della nozione di tempo e di luogo. Non mangia da sè	Calotta aumentata di spessore, dura normale, pia edematosa, opacata, facilmente distaccabile dai giri. Mantello cerebrale poco ricco di sangue. Aortite cronica.	
Da circa un anno sono comparsi disturbi della memoria e disartria	Pupille miotiche, faciale inferiore leggermente deficiente; lieve diminuzione della forza negli arti superiori. Andatura atassica; pupille rigide alla luce; mancano i riflessi rotulei; riflessi epigastrici e addominali molto vivi. Sensibilità tattile diminuita nella regione sternale, la dolorifica diminuita nelle regioni zigomatico-nasale, sternale, epigastrica e sulle dita dei piedi. In questi, gambe, mani e gote il freddo e il caldo sono indifferenti. Disturbi del senso muscolare agli arti superiori. Romberg presente. Udito diminuito a sinistra. Atrofia bianca degli ottici bilaterale. Disartria, voce egofonica, tremori nella scrittura, atassia sillabare e litterale, paragrafie	Disturbi mnemonici, abolita la nozione del tempo, deficiente la critica, affetti indeboliti, volontà fiacca	Meningo-periencefalite cronica, degenerazione grigia dei nervi ottici e dei cordoni posteriori del midollo; aortite cronica deformante; insufficienza delle valvole aortiche. (La pia si stacca difficilmente, facendo estese decorticazioni, sui lobi frontali e parietali).	

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
X	E... V... di Viterbo, vedovo, entra il 16 agosto 1898, muore il 3 gennaio 1899	62 anni	uomo	Ingegnere	Un figlio nevropatico	Sifilide ed alcolismo; ebbe molte volte febbri malariche	5 anni fa dolori agli arti inferiori, strabismo esterno bilaterale, ptosi della palpebra destra. Diminuzione della vista
XI	M. . S... di Roma, entra il 13 marzo e muore il 12 luglio 1899	46 anni	uomo	Calzolaio	Madre morta di apoplessia cerebrale	25 anni fa lues; abusò di alcool ed ebbe delirio di persecuzione ed allucinazioni visive	Da circa 2 anni i primi sintomi. Atrofia grigia dei nervi ottici, ecc.
XII	C... A... di Caserta, coniugato, entra il 12 febbraio 1897, muore il 29 aprile 1900	51 anni	uomo	Contadino	—	Abusò sempre di vino	2 anni fa cominciò cefalea, si indebolì la vista, comparve grave debolezza agli arti inferiori
XIII	B...-C...G... di Roma, vedova, entra il 15 maggio e muore il 4 giugno 1900	44 anni	donna	Casalinga	—	Sifilide (?)	Da circa 3 anni dolori folgoranti specie agli arti inferiori. Due anni fa (un anno dopo l'inizio) ictus paralisiforme e disartria
XIV	P... A... di Tivoli, coniugato, entra il 9 luglio 1900 e muore il 21 gennaio 1901	48 anni	uomo	Muratore	Sembra non esista	—	Alcuni anni prima oftalmoplegia parziale dell'occhio sinistro, con ptosi palpebrale

ALIMENTO MELLIN'S

ROBUSTEZZA · VIGORE · ENERGIA · VUOL DIRE · CERVELLO · NERVI · OSSA · FORZA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III Re d'Italia — **GUGLIELMO II** Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini **MELLIN'S FOOD** ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

● Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Correggio, 26, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25.** Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Da 6-7 mesi (4 anni dopo l'inizio) tremori agli arti e disturbi di loquela: divenne eccitabile, irrequieto, strano, diminuì l'intelligenza e la memoria, algìe al capo, peso alla fronte	Sensibilità tattile diminuita agli arti inferiori, amaurosi per nevrite ottica bilaterale, tremori nei muscoli faciali, e paresi da un lato. Palpebra destra completamente abbassata. Nutrizione deficiente, colorito pallido. Disartria, tremori alle mani	Intelligenza depressa; gravi disturbi della memoria, frequenti allucinazioni, spesso grida		
Da qualche settimana (cioè 2 anni dopo) delirio di grandezza, irrequietezza, discorsi sconnessi, disturbi del detrusor vescicae. Manca la nozione del luogo e del tempo, insonnia	Lingua protrusa incompletamente, pupille disuguali, dilatate, rigide alla luce. Rotulei quasi aboliti; vivi i tendinei agli arti superiori. Deambulazione incerta, lieve Romberg. Tremori nei muscoli frontali e periorali, disartria. Percezione dei colori abolita. Ambliopia bilaterale; odorato quasi abolito a sinistra, udito diminuito bilateralmente. Dolori lancinanti alle gambe, senso di cintura, parestesie alle piante dei piedi.	Vedi i primi sintomi della demenza	Leptomeningite cronica e radicolite posteriore. Stasi della pia cerebrale, atrofia dei giri; atrofia grigia degli ottici	Esistevano sintomi di insufficienza aortica, con endoaortite ateromatosa.
Da 2-3 mesi (cioè 2 anni dopo) comparvero allucinazioni visive terrifiche	Anisocoria, deficiente la convergenza e divergenza degli occhi, e il faciale inferiore sinistro; diminuita la forza muscolare, atassia degli arti inferiori. Disartria e disgrafia, rotulei e tendinei degli arti superiori mancanti. Pupille rigide alla luce, visus completamente perduto. Attacchi convulsivi con perdita di coscienza e di urine.	Fa discorsi incoerenti. Disturbi di memoria. Deficiente la critica, attenzione labile, umore gaio, debole volontà	Calotta dura e ispessita, pachileptomeningite frontale. Estremità anteriore dei lobi frontali convertita in massa grigiastra, molle, gelatinosa; nervi ottici grigiastri. Aortite cronica	Esistevano le note anatomopatologiche di una tubercolosi cavitaria di ambedue i polmoni.
Da pochi giorni delirio enorme di grandezza, irrequietezza	Nutrizione scadente. Piccoli gangli all'epitroclea e al mento. Tremori dei muscoli periorali, lingua incompletamente protrusa, deviata, tremula. Disartria e disgrafia. Andatura atassica. Romberg presente. Pupille miotiche, anisocoriche, rigide alla luce. Mancano i riflessi tendinei. Perde feci e urine	Fisionomia variabile, scarsa attenzione, ridotta percezione, delirio di grandezza, memoria distrutta, spenti i sentimenti affettivi, umore spesso ostile, irritabile, tende a rifiutare il cibo	Meningo-periencefalite cronica, idrocefalo interno, ateromasia dell'aorta. Togliendo la pia si hanno decorticazioni sulle zone rolandiche, sui lobi frontali, e specialmente sui lobi temporali.	
15 giorni prima del suo ingresso cominciarono con idee deliranti, contegno variabile, con atti strani	Disartrie, facile esauribilità dei VII inferiori, tremori della lingua incompletamente protrusa e delle mani. Diminuzione della forza degli arti superiori. Andatura atassica. Riflessi rotulei debolissimi. Anisocoria, pupilla sinistra rigida alla luce, destra torpida. Occhio destro rotato all'interno, sinistro rotato all'esterno colla palpebra superiore abbassata. Nel destro sono possibili tutti i movimenti, non la rotazione all'esterno, nel sinistro limitata rotazione interna, in alto e in basso. Nutrizione scaduta	Il malato si muove di continuo, parla sempre, raccoglie e porta a casa ciò che trova, è sudicio, contegno e umore variabile, facile emotività, euforia, idee deliranti.		

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
XV	R... S... di Roma, coniugato, entra il 2 ottobre 1900 e muore il 4 febbraio 1901	45 anni	uomo	Impiegato	Madre di carattere strano	Sifilide incurata. .	Per circa 10 anni dolori lancinanti agli arti inferiori
XVI	D... G... G... di Anagni, entra il 3 ottobre 1900, muore il 29 aprile 1901	40 anni	uomo	Vetturino	Padre alcoolista	18 anni fa sifilide, alcool	10 anni fa cominciò a notare che cadeva nel correre, impotenza sessuale, dolori lancinanti
XVII	D...M... A. di Roma, entra il 25 ottobre e muore il 15 novembre 1901	42 anni	uomo	Manuale	—	Sifilide parecchi anni or sono	Negli anni scorsi parziali oftalmoplegie, ptosi palpebrale e diplopia; dolori lancinanti
XVIII	A... G... di Viterbo, coniugato, entra il 18 febbraio, muore il 5 luglio 1903	47 anni	uomo	Muratore	Padre alcoolista	Sembra si lide, alcool	Da circa 8 anni dolori lancinanti alle articolazioni dei ginocchi e dei piedi e loro tumefazione. Quattro anni fa crisi gastriche, un anno dopo paresi arto inferiore sinistro
XIX	B... E... di Anagni, coniugato, entra il 10 ottobre 1902, muore l'11 novembre 1903	54 anni	uomo	—	—	Sifilide (?)	Da molti anni dolori agli arti inferiori

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Due anni or sono (cioè 8 anni dopo l'inizio) atti demenziali e deliri variabili, cambiamento di carattere (strano, ipocondriaco)	Condizioni generali decadute. Facile esauribilità dei faciali e tremori dei muscoli periorali e della lingua incompletamente protrusa e delle mani estese. Forza diminuita. Andatura atassica. Disartria, disgrafia, Romberg evidente. Riflessi tendinei mancanti, pupille anisocoriche, puntiformi, poco reagenti alla luce	Gravi lesioni della memoria e dei processi associativi, deliri persecutori, familiari, sociali, euforia, variabilità di umore, incoscienza di luogo e di tempo.		
20 giorni fa minacciò moglie e figli (cioè 10 anni dopo l'inizio dei sintomi tabici)	Molto anemico, non si regge in piedi. Faciale sinistro ipotonico. Movimenti passivi degli arti incontrano lieve resistenza, atassia, forza diminuita. Andatura atassica. Disturbi delle varie sensibilità agli arti inferiori. Pupille rigide alla luce e accomodazione. Mancano i riflessi tendinei superiori ed i rotulei. Romberg presente. Disartria, disgrafia, tremori	Fisionomia variabile, a volte depresso, a volte euforico; delirio di grandezza Manca nozione del luogo, del tempo e del suo male. Prima tranquillo, poi divenne molto clamoroso	Pia opacata, intorbidata, si stacca asportando straterelli di sostanza corticale, diminuita di spessore. Degenerazione dei cordoni posteriori. Ateromasia dell'aorta.	
8 mesi fa (cioè parecchi anni dopo) ictus apoplettiforme, indebolimento delle facoltà mentali	Limitato sollevamento e abbassamento occhio sinistro e la funzione del retto interno. Tremori alle labbra, lingua e mani. Disartria. Pupille disuguali, rigide alla luce. Aboliti i rotulei	Vedi primi sintomi demenziali	Calotta ispessita; pia difficilmente distaccabile. Giri cerebrali edematosi e di aspetto gelatinoso. Idrocefalo interno. Glandula pineale ingrossata. Ateromasia dell'aorta	Morì di broncopolmonite.
Da 2 anni (6 anni dopo l'inizio dei sintomi tabici) idee di rovina, rifiutava il cibo, non si orientava più nel tempo, faceva stranezze, delirio religioso	Buona nutrizione; gangli inguinali ed epitrocleari ingranditi. Tremori dei muscoli periorali e lingua, deficiente faciale inferiore destro. Tremori delle mani, scarsa la forza e resistenza ai movimenti passivi agli arti superiori. Artropatia ginocchio sinistro e destro, atrofia coscia destra, artropatia articolazione tibioastragalica sinistra. Pupille miotiche, rigide alla luce. Abolizione rotulei. Disartrie, sordità	Periodi di calma e periodi di agitazione; non ha nozione del tempo nè del luogo; a volte s u d i c i o. Interrogato, spesso non risponde; sonnecchia quasi sempre	Pia opacata e lattescente, si stacca difficilmente dai giri, specie frontali. Giri pararolandici lievemente diminuiti di volume; idrocefalo interno.	
3-4 anni fa ictus apoplettiforme. Da un mese (qualche anno dopo l'inizio) idee deliranti di grandezza, inveisce contro tutti	Aspetto pallido, muscoli flaccidi, clavicola sinistra e tibie scabre. Lieve ptosi bilaterale, paralisi retto interno destro, dei retti superiori, paresi retto interno sinistro. Insufficienti faciali inferiori. Lingua incompletamente protrusa, tremula, Romberg presente, andatura paretica. Pupille rigide alla luce, anisocoriche. Aboliti rotulei. Babinsky a destra, disartrie	Talvolta è eccitato, vuol fuggire, ha contegno ostile. Manca la nozione del tempo. Idee deliranti di grandezza, disturbi di memoria, incoscienza del male	Pia edematosa, difficilmente distaccabile dai giri cerebrali. Ventricoli dilatati, lievemente edematosa la sostanza del mantello. Midollo spinale assottigliato, cordoni posteriori grigi.	

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
XX	F. G. di Roma, coniugato, entra il 2 giugno 1903 e muore il 5 febbraio 1904	47 anni	uomo	Scopino	Due figli morti per eclampsia	Nega alcool e lues	Da 3-4 anni dolori lancinanti alle gambe. Da un anno difficoltà nella deambulazione
XXI	A.. F... di Urbino, entra 21 maggio 1903, muore il 19 settembre 1904	55 anni	uomo	Impiegato	—	Lues 20 anni or sono	Da parecchi anni
XXII	C... E... di Roma, entra il 16 aprile 1902, muore il 6 febbraio 1905	44 anni	uomo	—	—	Lues in epoca imprecisabile: non fece cure antiluetiche	Da 2 anni e mezzo dolori lancinanti agli arti inferiori, con atassia, paraparesi, disturbi della vescica
XXIII	A... G... di Caltanissetta, coniugato, entra il 18 gennaio, muore l'11 febbraio 1905	51 anni	uomo	Cuoco	Non eredità neuropatica	—	Da circa 20 anni dolori lancinanti agli arti inferiori, senso di fascia all'addome, crisi gastriche, indebolimento delle funzioni sessuali
XXIV	M...B... di Pescia, coniugato, entra il 3 agosto, muore il 9 novembre 1905	53 anni	uomo	Commesso di negozio	—	Forte bevitore: a 18 anni sifilide	Da 5-6 anni dolori lancinanti alle gambe, rigidità pupillare, riflessi patellari e achillei aboliti

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
In questi ultimi tempi (cioè 4 anni dopo) disorientato, amnesico, irascibile	Nutrizione generale buona. Tremori dei muscoli periorbitali, periorali, della lingua, delle mani. Resistenza ai movimenti passivi e forza scarsa negli arti superiori, atassia negli inferiori e tono muscolare diminuito. Andatura tabetica, Romberg presente. Pupilla miotica, rigida. Aboliti i riflessi rotulei, vivaci i riflessi superficiali. Ipoalgia, errori del senso di localizzazione. Ipoosmia, non riconosce i sapori, disartrie	Parla poco, nulla l'attenzione spontanea, labile la provocata, manca nozione di tempo e luogo, incoscienza della malattia, apatia, sentimenti affettivi spenti, aboliti stimoli sessuali, vorace		
Da alcuni mesi disturbi della memoria, sbaglia i calcoli, disartrie	Nulla a carico dei movimenti dei bulbi oculari, talora disturbi ambliopici. Lieve ipotonia dei VII, lingua tremula, disartrie, egofonia, tremori delle mani; mancano i riflessi tendinei superiori ed i rotulei. Pupille anisocoriche, rigide alla luce. Anestesia	Eccitato con forte delirio di grandezza, idee erotiche, emotività esagerata, paramnesie, euforia, disorientato nel tempo e nel luogo		
Da poche settimane (cioè 2 anni e mezzo dopo l'inizio dei sintomi) fischia, canta, parla moltissimo, impulsi sessuali, delirio di grandezza, perdita di sentimenti etici	Pupille miotiche, disuguali, rigide alla luce. Tremori dei muscoli periorali, e alle mani. Aboliti i rotulei, atassia, paresi del VII destro, crisi gastriche, lingua deviata a destra, disartrie, paresi dell' arto superiore destro, e nella mano atetosi, ipoalgesia alle gote e piedi	Euforia, incuranza del suo stato e della famiglia, è sudicio, fa tentativi di suicidio		
4 anni fa (16 anni dopo l'inizio) il paziente cambiò di carattere, sentimenti e consuetudini	Atrofia dei nervi ottici, lingua tremula, deviata a sinistra, disartrie, tremori delle mani e dei muscoli periorali, voce egofonica, aboliti i riflessi rotulei. Pupille miotiche, disuguali, rigide alla luce. Ritenzione di urina, atassia, andatura paretico-atassica. Diminuita sensibilità tattile e dolorifica agli arti inferiori, manifesto Romberg	Apatia, suggestionabilità, lesioni mnemoniche, percezione tarda, lesa la capacità al calcolo, non si interessa dell'avvenire, incoscienza del luogo, euforia, idee di grandezza. Da ultimo stato di forte eccitazione		
Da un anno (5 anni dopo) attacchi epilettiformi e da un anno pure delirio demenziale progressivo	Condizioni generali scadenti, macchie rameiche sulla cute, e gomma sulla gamba destra, facile esauribilità nel chiudere gli occhi e digrignare i denti. Tremori delle mani e della lingua. Riflessi rotulei aboliti. Pupille miotiche, disuguali, rigide alla luce. Romberg manifesto. Iperestesia dolorifica, disartrie, disgrafie, sensibilità specifiche diminuite	Disorientato per il luogo e il tempo; disturbi della memoria, non riesce nei calcoli anche più elementari. Stato depresso		

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
XXV	Di-M... N... di Roma, coniugato, entra il 20 luglio, muore il 25 agosto 1906	43 anni	uomo	Commerciante	—	15 anni fa contrasse lues	Da 8 anni dolori lancinanti alle gambe. 1 anno fa fu riscontrato: abolizione dei riflessi rotulei, pupille rigide alla luce, Romberg
XXVI	M... D... di Velletri, coniugato, entra il 21 luglio, muore il 17 dicembre 1906.	40 anni	uomo	Oste	Negativa	A 17 anni sifilide. Abusò di alcool	Da 7-8 anni dolori lancinanti alle gambe
XXVII	G... A... di Frosinone, coniugato, entra il 5 aprile, muore il 21 dicembre 1906	44 anni	uomo	Ex-agente daziario	Un fratello soffre di epilessia	Dieci anni fa contrasse lues. 3 anni fa forte contusione al capo	Da qualche tempo dolori lancinanti
XXVIII	M... V... di Roma, coniugata, entra il 17 marzo, muore il 15 aprile 1907	39 anni	donna	Donna di casa	Due zii materni malati di mente	Non lues (?) Non alcool	6 anni fa dolori lancinanti alle gambe e faccia
XXIX	....	..	uomo	Tramviere	—	A 21 anno sifilide.	8 anni fa dolori lancinanti: fu fatta diagnosi di tabe dorsale

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Comparvero un mese e mezzo o 2 fa (6 anni dopo i primi sintomi)	Masse muscolari flaccide, arteriosclerosi generale, lingua protrusa deviata a sinistra, tremori alle mani e dita, andatura atassica, accentuato Romberg, mancano i riflessi tendinei agli arti superiori, i rotulei e gli achillei, miosi, anisocoria, pupille rigide alla luce	Atteggiamento triste, spesso piange, disorientato nel tempo e nel luogo. Spiccato negativismo, rifiuta il cibo, fa domande puerili e in tono lamentevole. Scomparsa ogni affettività.		
Da 1 anno (6 anni dopo l'inizio) è divenuto euforico, aggressivo, smemorato, con idee di grandezza	Grave deperimento; perdita di feci e urine, tremori dei muscoli periorali e nelle mani estese. Mancano i riflessi rotulei. Iridi rigide alla luce: grave disartria, evidentissimo Romberg	Attenzione si desta con difficoltà e si esaurisce presto: disorientato nel tempo e nel luogo, lesa la memoria, estinti gli affetti, confusione delle idee, fa discorsi sconnessi e atti sconci, è sudicio, ha minacciato la famiglia	—	Negli ultimi tempi eccitazione, prevalentemente motoria.
Da due anni idee di persecuzione, accessi maniacali. Da due mesi insonnia, idee deliranti e assurde, decadenza fisica, periodi di calma e periodi violenti	Denutrizione: tibie seghettate Deficiente VII inferiore sinistro. Lingua protrusa deviata a destra e tremula, tremori alle mani, mancano riflessi rotulei e achillei, Romberg presente: pupille rigide o quasi alla luce, percussione cranica dolorosa: atassia arti inferiori	L'infermo tutto il giorno si lamenta di mali; risposte tarde, calcolo spesso errato, memoria deficiente, sudicio, umore depresso, il ricordo dei suoi non desta emozioni. Negli ultimi tempi allucinazioni visive, personificava idee astratte, ebbe vari ictus	Peso encefalo e pia gm. 1310, pia sottile, biancastra e asporta, distaccandola, sostanza cerebrale, più a destra. Circonvoluzioni di aspetto zigrinato sui lobi frontali, talamo destro ridotto di volume.	
Da un anno (5 anni dopo) inceppamento della parola e cambiamento di carattere	Denutrizione: ipocinesia ed ipotonia dei faciali. Nel parlare e digrignare i denti tremori dei muscoli faciali. Lingua incompletamente protrusa, tremula. Atassia degli arti inferiori. Tremori delle mani, ritenzione di urina: stazione eretta impossibile. Pupille disuguali, rigide alla luce e accomodazione. Mancano i riflessi rotulei e achillei. Anestesia delle gambe fino al ginocchio. Disartrie e disgrafie	Paziente agitata, fa movimenti senza scopo, discorre quasi sempre, ha crisi di pianto e di rabbia. Non presta attenzione, non risponde a tono. Disorientata nel tempo e nel luogo. Memoria incerta, falsata, idee di grandezza, tono sentimentale variabile (gioia, dolore, ira): è sudicia	—	Negli ultimi giorni era quasi del tutto impossibile la deglutizione.
Da un mese e mezzo fa (8 anni dopo l'inizio) idee di grandezza, ecc.	Pupille a contorno irregolare, anisocoriche, a reazione torpida alla luce. Lingua protrusa tremula, deviata a sinistra, disturbi disartrici, tremori alle mani, riflessi rotulei assenti, Romberg presente, andatura atassica, disgrafie	Eccitato, con idee deliranti di grandezza, indebolimento mentale grave. Parla spesso da solo; spesso è clamoroso, specie di notte, idee di grandezza variabili. Diminuita la capacità delle operazioni mentali, riduzione della vita sentimentale.		

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
XXX	S... A... di Vallinfreda, vedovo, entra il 18 febbraio, muore il 28 maggio 1908	65 anni	uomo	Commerciante	Non risulta	—	6 anni fa indebolimento della vista a sinistra, da 4 anni anche a destra. Da parecchio tempo è amaurotico
XXXI	P... L... di Trieste, celibe, entra il 13 febbraio 1906, muore il 12 aprile 1908	45 anni	uomo	Operaio limatore	Il padre abusò di liquori	A 22 anni sifilide	Da 5 anni dolori lancinanti agli arti inferiori e difficoltà nella minzione
XXXII	B... R... di Frascati, coniugato, entra il 10 novembre 1907, muore il 1° novembre 1908	46 anni	uomo	Vetturino	Padre morto di apoplessia: fu forte bevitore di vino. Una figlia morì di meningite a 17 anni	A 17 anni sifilide. Alcool. Fumo.	Da 12 anni forte indebolimento agli arti inferiori, per cui camminava vacillando
XXXIII	P... L... di Lanciano, coniugato, entra il 22 maggio, muore il 29 ottobre 1908	56 anni	uomo	Avvocato	—	Sifilide	Dolori lancinanti agli arti inferiori, cintura gastrica, ecc. Tali disturbi si sa solo che insorsero qualche anno fa
XXXIV	S... S... di Rieti, coniugato, entra il 6 febbraio, muore il 27 aprile 1909	53 anni	uomo	Impiegato	Madre morta di paralisi	Sifilide	5 anni fa cominciò ad indebolirsi la vista all'occhio sinistro; cefalee violente

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Da parecchio tempo allucinazioni, idee deliranti, agitazione	Nutrizione mediocre, arteriosclerosi generale, gangli inguinali ed epitrocleari ingrossati. Pupille midriatiche, rigide alla luce ed alla accomodazione. Deficiente faciale inferiore sinistro. Riflessi patellari assenti, plantari esagerati. Romberg presente, ipoalgesia diffusa, cecità Disartrie	Eccitazione, illusioni e allucinazioni, indebolimento mentale. Parla di continuo, grida, chiama persone assenti. Discorso senza nesso, con voce monotona. Euforia, manca ogni affettività, difetto di attenzione, incapace ad operazioni mentali, illusioni della memoria, incoscienza del proprio stato	Peso encefalo e pia gm. 1332. Dura aderente alle meningi molli che si staccano difficilmente asportando sostanza corticale. Nervi ottici in istato di atrofia grigia. Arteriosclerosi dell' aorta e delle valvole cardiache.	
Da un mese (5 anni dopo l'inizio) irascibilità, tendenza al giuoco, avidità di danaro, diffidenza e sospetti, delirio di grandezza	Condizioni generali scadenti, disartrie, atassia agli arti inferiori, riflesso achilleo abolito, rotulei deboli, iridi miotiche, rigide alla luce, Romberg presente. V = ½ d'ambo i lati. Ipoalgia e ipotermia a corazza; sensibilità pallestesica alterata sulla rotula sinistra	Incertezza nel ricordo di fatti recenti, incapacità a calcoli, critica scarsa, incoscienza del luogo e dell' avvenire, attenzione scarsissima, contegno instabile. Delirio di grandezza paradossale. Memoria nel più completo sfacelo		
Da 15 giorni (12 anni dopo l'inizio) atti e discorsi sconnessi, vuol commettere violenze	Nutrizione discreta, pupilla sinistra a contorno irregolare, torpida alla luce. Rima palpebrale destra più piccola della sinistra, lingua protrusa deviata a destra e tremula. Disartria. Andatura atassica, Romberg presente. Aboliti i rotulei, mancano anche periostei e tendinei superiori, plantari, cremasterici, addominali: ipoestesia, dermografismo	Eccitazione, indebolimento mentale, cambiamenti di umore repentini, incoscienza del proprio stato, illusioni, idee di grandezza assurde, facile esauribilità della attenzione, poco orientato nel tempo, mancanza di reazioni sentimentali	—	Morì dopo un grave attacco apoplettiforme.
Da due mesi eccitamento espansivo, incoerenza nella condotta	Nutrizione deficiente. Insufficienza delle valvole aortiche. Pupille midriatiche, disuguali, torpide alla luce. Tremori della lingua e delle mani estese, facile esauribilità del VII inferiore. Disartria. Riflessi congiuntivali torpidi, manca il rotuleo destro, tardo il sinistro, assenti i cremasterici, e gli achillei Romberg: andatura atassica. Nulla a carico della sensibilità	Indebolimento mentale, idee deliranti di grandezza, falsificazioni della memoria, illusioni, euforia, incoscienza del proprio stato, riduzione dell'affettività, apatia, difetto di critica, eccitazione del senso genesico: negli ultimi tempi attacchi cerebroplegici	—	Morì per setticopiemia seguita ad eresipela gangrenosa di un arto
Da un anno (4 anni dopo l'inizio dei sintomi tabici) la mente si è indebolita e il paziente non riesce a far più nulla	Nutrizione buona; si regge a stento in piedi. Pupille miotiche, torpide alla luce, lingua tremula, disartria, tremori alle mani; riflessi tendinei e periostei superiori vivaci, rotulei pronti, esagerati achillei e plantari. Dolente la pressione sui grossi tronchi nervosi. Dermografismo spiccato. Vista abolita a destra. Udito ridotto	Grave debolezza mentale, facile esauribilità in ogni operazione mentale. Incoscienza del suo stato, euforico, difetta di critica, apatico. Difficoltà a trovare le parole. Memoria gravemente lesa	Peso encefalo e pia gm. 1300. Pia opacata, ispessita, asportandola si producono decorticazioni; giri ridotti di volume, idrocefalo interno, rugosa la superficie delle pareti del III e IV ventricolo	Ha avuto alcuni attacchi apoplettiformi negli ultimi 6-7 mesi di vita. Negli ultimi tempi paresi vescicale e intestinale.

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
XXXV	G... A... di Roma, coniugato, entra il 17 agosto 1906, muore il 13 novembre 1909	35 anni	uomo	Macellaio	Madre morta di paralisi progressiva	A 20 anni sifilide. Alcoolismo	Da più di 3 anni soffre di sintomi tabici: da oltre due anni è affetto da grave paraparesi
XXXVI	L.-G... M... di Atene, coniugata, entra il 16 novembre 1909, muore il 26 maggio 1910	54 anni	donna	Donna di casa	La madre ed uno zio sono morti di tabe. Essa fu di temperamento nervoso, e pare soffrisse di convulsioni isteriche	—	Da 15 anni dolori lancinanti agli arti inferiori
XXXVII	T... A... di Roma, coniugato, entra il 10 gennaio, muore il 14 giugno 1910	39 anni	uomo	Falegname	Una zia paterna fu ricoverata al manicomio	A 20 anni sifilide. Alcoolismo (vino)	Da un anno dolori lancinanti agli arti inferiori
XXXVIII	B... N... di Gubbio, coniugato, entra il 1° luglio, muore il 10 dicembre 1895	42 anni	uomo	Segatore	Padre bevitore	Alcoolismo (vino). A 32 anni sifilide. A 20 e a 35 anni fortissimi traumi al capo	A 39 anni ebbe ictus, a cui seguì ptosi della palpebra superiore destra ed emiparesi destra. A 40 anni gli stessi sintomi a sinistra e dolori forti agli arti inferiori. Da due anni paralisi dell'abducente destro. Pochi mesi fa altro ictus con paresi destra e disturbi del linguaggio

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Un anno fa (cioè 2 anni dopo l'inizio) attacco apoplettiforme: Da 2 mesi, dopo un attacco apoplettiforme, ha cominciato ad essere spensierato; attacchi epilettiformi, euforia, smania spendereccia, atti violenti	Insufficienza aortica Ptosi palpebrale sinistra, ipotonia del VII inferiore destro, pilastro posteriore destro più abbassato del sinistro, tremori dei muscoli periorali, della lingua e delle mani. Diminuzione della forza agli arti inferiori, andatura atassica, Romberg spiccato, abolizione dei riflessi rotulei, plantari e cremasterici: pupille rigide alla luce, disartria. Diminuzione di tutte le forme di sensibilità negli arti inferiori e ritardo nella percezione degli stimoli dolorifici: in alto iperestesia. Visus $^1/_2$, udito $^1/_3$ bilaterale	Paziente eccitato, parla continuamente della sua forza. Disorientato per il tempo, deficiente la memoria; errori gravissimi di calcolo, critica deficientissima, giudizi puerili e assurdi, spesso ride senza scopo, profonda apatia, vaga coscienza della propria malattia. Attacchi epilettiformi.		
Da un mese (15 anni dopo l'inizio) si è fatta irrequieta, ha idee di grandezza, grida e canta e si agita	Denutrizione notevole, tremori delle palpebre, della lingua e mani estese, deambulazione incerta ad occhi chiusi; Romberg presente, achillei assenti, plantari e tendinei superiori vivaci, pupille inuguali, rigide alla luce	Contegno variabile, irrequietezza, agitazione, piange, ride, fa lunghi discorsi. Attenzione scarsa, percezione non sempre corretta. Disorientata nel luogo, tempo e persone; dissociazione delle idee, idee di grandezza, disturbi illusori, mancanza di critica e di affetti familiari.		
Da 5 mesi (5 mesi dopo l'inizio) sonnolenza, indifferenza verso i parenti, disorientamento, abolizione della memoria	Pupille miotiche, a contorno irregolare, poco reagenti alla luce. Ipotonia del faciale destro, tremori dei muscoli periorali nell'azione, tremori della lingua. Disartrie; riflessi rotulei, plantari, achillei assenti. Romberg presente, diminuita la sensibilità dolorifica. Dermografismo lieve. Enuresi	Indebolimento mentale, fisionomia stupida, euforia, disorientato, attenzione spontanea manca, facilmente esauribile la provocata. Gravi disturbi della memoria, facile suggestibilità, incoscienza della propria malattia, riduzione della vita sentimentale Tendenza alla perseverazione nelle risposte; taciturno, sudicio, insonne	—	Muore di setticemia per decubito grave, gangrenoso al sacro.
3 mesi fa (cioè 3 anni dopo) improvvisamente minacciò la moglie e manifestò idee di grandezza e di persecuzione; aveva anche disturbi di minzione	Ptosi della palpebra superiore destra e bulbo oculare destro rotato all'esterno, deficiente faciale inferiore destro; il bulbo oculare destro rota solo all'esterno. Ugola deviata a destra. Andatura atassica, Romberg presente, diminuita la forza agli arti inferiori, anisocoria, pupille rigide alla luce, tremori alla lingua e mani estese, aboliti i riflessi rotulei, deboli cremasterici e addominali, diminuita sensibilità dolorifica arti inferiori, e al dorso delle mani. Olfatto	Buona la memoria, facilmente emotivo, insonne	Encefalo e pia pesano gm. 1160. Aumentato lo spessore delle ossa craniche e delle meningi, oculomotore destro assottigliato e grigio, sinistro assottigliato ma bianco. Pia opacata, edematosa, si stacca difficilmente lasciando vaste e profonde decorticazioni, mantello cerebrale edematoso, molle, diminuito di spessore. Ventricoli cerebrali dilatati, pieni di liquido limpido,	

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
XXXIX	S... M..., visita del 12 gennaio 1903	34 anni	uomo	Esattore	Un fratello è ricoverato al manicomio	10 anni fa sifilide, prima curata, poi trascurata	Da qualche tempo dolori lancinanti alle gambe
XL	P. . P..., visita del 31 luglio 1903	36 anni	uomo	—	—	10 anni fa lues. .	Da 3 anni dolori, da un anno è iniziata atrofia dei nervi ottici
XLI	A... G..., visita del 7 agosto 1903	45 anni	uomo	—	—	—	Da 10-12 anni dolori lancinanti agli arti inferiori
XLII	M... E..., visita del 6 luglio 1906	42 anni	uomo	Ragioniere	—	—	Da circa 3 anni dolori lancinanti alle gambe
XLIII	Di-M... N..., visita del 6 luglio 1906	42 anni	uomo	Impiegato	—	Sifilide. Alcool . .	Da 20 anni dolori lancinanti alle gambe e fascia all'addome
XLIV	C.-M... V..., visita del 2 marzo 1907	39 anni	donna	Donna di casa	—	Sifilide (?).	Da 4 anni dolori lancinanti alle gambe

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
	indebolito a sinistra, diminuito l'udito, acuità visiva diminuita a destra, aboliti stimoli sessuali, disartrie lievi		superficie della fossa romboidale con fine granulazioni. Aorta arteriosclerotica.	
Negli ultimi tempi tremori e disturbi della parola	Tremori delle labbra, della lingua e degli arti superiori, specie a destra. Incertezza ed oscillazioni del tronco nel fermarsi. Pupille disuguali, disartrie, disgrafie	Disturbi della memoria, scarsa critica.		
Da 3 mesi (3 anni dopo) enormi disturbi della memoria	Miosi, pupille rigide alla luce, riflessi rotulei aboliti. Atrofia dei nervi ottici	Disturbi della memoria gravi, euforico, verborroico, a volte commette atti violenti.		
—	Diplopia, paresi del VI sinistro, tremori dei muscoli periorali e lingua, andatura atassica, presente Romberg e Westphal, anisocoria, cecità quasi completa a sinistra. Disartrie.			
Da qualche mese (cioè 2 anni dopo) disturbi della memoria, ora notevolmente diminuita	Disartrie, tremori delle mani, pupille uguali, rigide alla luce, oscillazioni del tronco nel fermarsi e nel girare, atassia agli arti superiori, disgrafia.			
Da circa un anno (cioè 19 anni dopo) disturbi psichici, idee deliranti, di persecuzione, di grandezza ed ipocondriache	Riflessi rotulei aboliti, Romberg presente, pupille puntiformi, disuguali, rigide alla luce, disartrie, tremori nella scrittura	Disturbi grossolani della memoria, euforia, incoscienza del proprio stato.		
Da 6-7 mesi (3 anni dopo) parla male, grida, fa atti strani, non è più in grado di compiere le ordinarie occupazioni	Azione dei faciali deficiente, tremori della lingua protrusa, atassia degli arti superiori e inferiori, spesso resistenza ai movimenti passivi. Romberg; andatura atassica, riflessi rotulei e achillei mancanti. Anisocoria, pupilla sinistra a contorno irregolare. Disartrie	Dissoluzione psichica; errori gravi di memoria, euforia.		

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
XLV	F... A... di Brescia, coniugato, visita del 17 febbraio 1907	42 anni	uomo	Stuccatore	Nulla	A 25 anni sifilide	Da 1 anno e mezzo debolezza della funzione sessuale. Da 6-7 mesi dolori lancinanti negli arti inferiori, il paziente traballa ad occhi chiusi, e batte il calcagno sul terreno
XLVI	D... G... di Roma, coniugato, visita del 22 luglio 1909	48 anni	uomo	—	—	A 20 anni sifilide incerta	Da 5 anni dolori lancinanti, talvolta diplopia. Da 6 mesi diminuzione della vista -
XLVII	P... C... di Roma, coniugato, visita del 29 settembre 1910	60 anni	uomo	Tappezziere	Un figlio morto a 2 anni per eclampsia	Bevitore di vino. Sifilide incerta	6 anni fa dolori lancinanti agli arti inferiori; da 6-7 mesi debolezza dei medesimi, andatura incerta, perdita di urine, parestesie plantari
LXVIII	B... P... di Roma, coniugato, visita del 17 marzo 1910	48 anni	uomo	Operaio	—	Alcoolismo (vino). Sifilide incerta	Sei anni fa dolori lancinanti agli arti inferiori, crisi gastriche; un anno dopo debolezza e disturbi nella deambulazione. Due anni fa diplopia e diminuzione progressiva della vista. Da 2 mesi disturbi del retto e della vescica
XLIX	A... C..., visita del 20 aprile 1897	41 anno	uomo	Impiegato	—	Abusò di liquori, assenzio e vino. 12 anni fa lues incerta	Da 5 anni dolori lancinanti alle gambe. 3 anni fa periodo di minzione difficile

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
Da 5 mesi (cioè 1 anno dopo) si è fatto misantropo, irritabile, insonne, debole, tremore alle mani, memoria indebolita	Parestesie cardiache e cefaliche, senso di fascia al torace, e di ragnatela alla faccia, tremori dei muscoli della faccia nell'azione, della lingua e delle mani, disartrie, voce egofonica, disgrafie, diminuito il tono degli arti inferiori. Riflessi achillei e patellari assenti, pupille rigide alla luce. Ipoalgesia alla faccia, atassia arti inferiori e diminuzione del senso pallestesico. Andatura tabetica	Agripnia, lentezza nel richiamare i fatti alla memoria, apatia, facilità al pianto. Non illusioni, nè allucinazioni.		
Da un mese (5 anni dopo l'inizio) ha cefalea	Tremori dei muscoli periorali contratti. Disartrie, presenti achillei e rotulei, pronte le pupille, uguali. Visus un terzo	Attenzione scarsissima, tarda la percezione delle domande. Incertezza nella memoria di fatti recenti. Apatia, incuranza del suo male, errori di calcolo.		
Da 2-3 mesi (6 anni dopo) la memoria si è indebolita, pianto facile	Insufficienza del retto esterno sinistro, tremori delle palpebre, lingua ed arti superiori, faciali inferiori ipotonici, disartrie, atassia agli arti superiori; ipotonia degli arti inferiori ed atassia statica. Romberg, andatura atassica, rotulei e achillei aboliti, pupille miotiche, la sinistra un po' deformata. Ritardo di trasmissione della sensibilità dolorifica arti superiori. Tremori ed elisioni di lettere nella scrittura	Dissoluzione della attività mentale, percezione ritardata, critica debole, noncuranza del suo stato, memoria debole, debole la capacità al calcolo.		
Da due mesi (cioè 6 anni dopo) mostrasi confuso, ha perduto la memoria e piange senza motivo	Tremori delle palpebre, ptosi della palpebra superiore destra, e impossibile elevazione dell'occhio. Faciali inferiori ipotonici, parziale apertura della bocca e protrusione della lingua, tremula, deviata a sinistra. Disturbi di deglutizione, disartrie, tremori delle mani, forza muscolare diminuita, non Romberg Incertezza nella deambulazione, deboli riflessi rotulei e achillei, pupille miotiche, la destra leggermente deformata e rigida alla luce, a sinistra reazione scarsa. Dolente la compressione dei nervi periferici. Atrofia bilaterale dei nervi ottici	Attenzione scarsa, percezione rallentata, deficiente la critica e facile la suggestionabilità.		
Da 6 mesi (4 anni e mezzo dopo i primi sintomi) cefalea, specie diurna. 20 giorni fa attacco apoplettiforme	Scosse nistagmiformi nei movimenti di lateralità. Deficienti faciali inferiori, tremori agli arti superiori, più a sinistra, riflessi patellari	Incertezza nel fare i conti, incertezza nella memoria, grande instabilità di carattere e di propositi, facile rea-		

Num. d'ordine	Generalità	Età	Sesso	Professione	Eredità neuropsicopatica	Etiologia	Primi sintomi tabici
L	B... G..., visita del 15 dicembre 1898, muore il 27 febbraio 1899	50 anni	uomo	Sarto	—	Sifilide incerta	8 anni fa dolori lancinanti alle gambe
LI	B... C... di Lucca, visita dell'8 agosto 1903	41 anno	donna	Donna di casa	—	Nega lues. Beveva parecchio vino e liquori	2 anni e mezzo fa ictus apoplettiforme a destra, ripetutosi 4 mesi fa e 2 mesi fa
LII	M... G..., ammogliato, visita del 27 aprile 1905	42 anni	uomo	—	Padre morto di emorragia cerebrale a 87 anni	A 18 anni sifilide	A 27 anni dolori lancinanti alle gambe. Da qualche anno diminuzione progressiva della vista

Primi sintomi di demenza paralitica	Sintomi somatici attuali	Sintomi psichici attuali	Reperto necroscopico	*Osservazioni*
	deboli. Pupille rigide e disuguali, sensibilità dolorifica diminuita dappertutto, sintomo di Biernacki bilaterale, dolori folgoranti agli arti inferiori. Visus diminuito, udito diminuito a sinistra, salato meglio percepito a sinistra che a destra, erezione difficile, eiaculazione precoce	zione a stimoli anche lievi.		
3 anni fa (cioè 5 anni dopo) ebbe un ictus seguito da disturbi disartrici	Pupille disuguali, ristrette, deficiente facciale inferiore sinistro, protrusione della lingua incompleta, tremori dei muscoli periorali, andatura atassica, disartrie; mancano riflessi rotulei e tendinei agli arti superiori. Vivaci i plantari, gli epigastrici e gli addominali esistono solo a destra; iridei mancanti alla luce, sensibilità dolorifica e termica diminuita agli arti inferiori, atassia di questi, odorato abolito, udito diminuito. Indolente la compressione dell'ulnare, gravissimo Romberg	Facile irritabilità, memoria oscurata, contegno infantile, indeboliti gli affetti	Pachimeningite cronica della porzione lombare del midollo, assottigliamento delle radici lombari posteriori, degenerazione del fascio di Burdach e di Goll lombari, del solo Goll nella porzione cervicale, scomparsa delle colonne di Clarke, aderenze e decorticazioni della pia cerebrale, specie a sinistra, assottigliamento dei giri, solchi aumentati di profondità.	
Da 2 mesi (cioè 2 anni e mezzo dopo i primi sintomi) sono comparsi disturbi della memoria e disartrie	Oftalmoplegia bilaterale, facciale inferiore destro paretico, lingua protrusa deviata a sinistra, movimenti passivi arti superiori, oppongono resistenza, andatura atassica, Romberg presente, spesso incontinenza delle urine, pupille disuguali, anestesia a fascia sotto le mammelle e agli arti superiori, atassia agli arti superiori. Visus $^1/_6$ bilateralmente, odorato diminuito a destra, lieve anemia della papilla	Facile emotività, talvolta pianto spastico, dimentica i fatti recenti, apatia, perduta la nozione del tempo, passa tutto il giorno nella più completa inerzia		
Non si sa quando iniziarono i primi sintomi	Qualche inceppamento nel pronunziare parole difficili, non di rado voce belante, forza muscolare scarsa, rotulei vivi, pupille midriatiche reagiscono scarsamente alla luce. Romberg presente, atrofia bianca dei nervi ottici, oculomozione, facciali, lingua integri; movimenti attivi e passivi degli arti normali	Percepisce con eccessiva lentezza i comandi anche elementari, attenzione scarsa ed oscillante, memoria profondamente lesa, perduta la nozione del tempo, scarsa la forza di volontà, enorme apatia, noncuranza del suo male.		

(*Continua*)

II.

Clinica medica generale del R. Istituto di studi superiori di Firenze
diretta dal sen. prof. P. Grocco

Di un nuovo segno fisico di compressione tracheale ricavato dalla percussione delle vertebre

per il dott. G. STRADIOTTI, assistente ordinario.

La regione vertebrale è forse l'ultima a cui dai semejologi venne applicata come mezzo di indagine la ordinaria percussione e non senza frutto perchè notevole è il numero delle affezioni toraciche e persino addominali già riconosciute suscettibili di modificare il suono di percussione ottenuto o direttamente sulla colonna vertebrale o nelle sue immediate adiacenze.

I versamenti pleurici, liberi e saccati (Grocco, Rauchfuss, Korányi, Simonelli, Silvestrini, L. Ferrannini, Plessi, Stradiotti, ecc.), il pneumotorace (Pieraccini), i tumori mediastinici in genere ed in particolare quelli del mediastino posteriore (Simonelli, Da Costa, Michalowicz, Stradiotti), i gravi versamenti pericardici e gli ingrandimenti del cuore, il fegato sia normale, sia alterato per sede e per volume (Grocco), gli empiemi sottodiaframmatici (Beall), i cistomi ovarici (Smithies), ecc., rappresentano altrettante contingenze in cui furono segnalati sintomi diagnosticamente più o meno importanti, taluni anzi importantissimi, desunti dalla percussione della regione vertebrale e paravertebrale.

E mentre da un lato la sede di quasi tutte queste affezioni ha fatto sì che il segmento più importante dal punto di vista percussorio sia la porzione dorsale della colonna vertebrale, così la natura di esse spiega come, eccezion fatta per il pneumotorace, le modificazioni del suono di percussione di cui sinora s'occuparono i diversi AA. siano esclusivamente di ordine negativo, cioè rappresentate da maggior o minor grado di riduzione ottusa del suono stesso, sino alla completa afonesi.

Il nuovo reperto invece, sul quale io intendo di richiamare l'attenzione, consiste nella comparsa di un particolare suono timpanico in corrispondenza di alcune vertebre, che fisiologicamente rispondono alla percussione con un suono chiaro; reperto che io trassi dalla osservazione di un caso di tumore mediastinico da me studiato nella Clinica medica di Firenze.

Prima però di riferire, nei suoi dettagli più essenziali, la mia osservazione clinica, credo necessario di trattenermi ad analizzare brevemente il reperto percussorio normale della porzione cervico-dorsale del rachide (giacchè è la sola che interessa dal nostro punto di vista) nell'intento di contribuire a render più complete le nostre conoscenze nei rapporti della percussione vertebrale con qualche nuovo dettaglio praticamente utile ed indispensabile poi a conoscersi per il giusto rilievo ed apprezzamento del fenomeno semejologico, che è oggetto principale di questa mia nota. A proposito di esso anzi giova subito avvertire che il modo di percussione che meglio corrisponde allo scopo è una percussione discretamente forte, e ciò sia perchè si tratta di evocare,

come vedremo, attraverso a tutto lo spessore delle vertebre la convibrazione di parti relativamente lontane dal punto su cui la percussione viene praticata, poi per il fatto che dovendosi giudicare di differenze di suono essenzialmente qualitative, importa di dare ai termini di paragone anche una certa estrinsecazione quantitativa affinchè più chiaro risulti il carattere acustico dei singoli suoni messi fra loro a confronto. Perciò anche nel riferirmi, come ora farò, alle condizioni normali, sarà tenuto conto, salve speciali indicazioni, dei reperti che si ottengono sulla colonna cervico-dorsale usando una tale percussione, cioè *modicamente forte.*

Sul segmento che è compreso fra il limite superiore accessibile della colonna vertebrale (fossetta della nuca) e la quinta vertebra cervicale si ricava un suono breve, ma di carattere decisamente timpanico, avente press'a poco le stesse qualità acustiche di quello che si ottiene percuotendo lateralmente, al disotto dell'apofisi mastoide, nella regione parotidea e sottomascellare: onde si può dire che tutta la parte alta del collo al pari dell'anteriore (cioè della regione corrispondente al tubo laringo-tracheale), fornisce alla percussione un suono timpanico più o meno ampio. Che tale suono sia legato ai rapporti di maggiore o minor vicinanza della superficie esterna del collo colla cavità orale, naso-faringea e nasale risulta evidente da ciò che su tutte le regioni ricordate il suono di percussione si modifica sensibilmente per altezza e per intensità coll'apertura e chiusura della bocca.

Per ciò poi che riguarda la parte più alta della colonna cervicale è d'uopo rilevare un ulteriore dettaglio e cioè che ivi il suono, come si modifica nell'aprire e chiudere la bocca, *si modifica ancor più sensibilmente quando vengono chiuse od aperte le narici.* E ricordo anche questo piccolo fatto perchè, oltre dimostrare che a quel livello anche le fosse nasali contribuiscono a rendere timpanico il suono di percussione sulla corrispondente parte della colonna vertebrale, il segno può avere una certa importanza nel giudicare o almeno presumere, in base al semplice esame esterno, della esistenza di processi neoproduttivi svolgentisi alla base del cranio, nella parte più profonda delle fosse nasali e del naso-faringe.

Per ora io posseggo una sola osservazione in proposito e si riferisce al caso di un giovanetto in cui riuscii a convincermi dell'esistenza di vegetazioni adenoidee nella retrocavità delle fosse nasali, perchè, col sospetto di tale lesione, la percussione praticata alla parte più alta della colonna cervicale faceva rilevare un timpanismo molto ridotto e specialmente la mancanza di ogni apprezzabile modificazione acustica colla chiusura delle narici. Segnalo ugualmente, anche in base ad un solo caso osservato, io che non sono cultore della specialità, l'applicazione pratica di questo semplice rilievo semejologico, perchè ritengo possa riuscire di soccorso anche nella diagnosi di altre forme neoplastiche e suppurative della ricordata regione.

Mi sembra poi degno di rilievo anche il fatto, a cui poc'anzi accennai, che la regione antero-laterale e superiore del collo, sino a giungere in basso al limite mediale della risuonanza apicale, dà alla percussione un suono più o meno timpanico. In tal guisa infatti viene a costituirsi qui una particolare difficoltà alla delimitazione di questo confine polmonare; la quale non si effettua in realtà nelle condizioni che sarebbero le più favorevoli, cioè fra suono

chiaro e suono ottuso, bensì fra il suono chiaro breve fornito dall'apice polmonare ed un suono timpanico breve quale è quello della regione che circonda in alto ed in avanti il contorno mediale dell'apice stesso. Perciò io consiglio, quando si desideri di tracciare nella regione sopraclavicolare il contorno interno dell'apice polmonare, non solo di fare uso di una percussione debole, affine di evitare la convibrazione del tubo aereo contiguo (qui giova appunto la *Schwellenwertperkussion* di Goldscheider), ma di praticarla altresì dapprima a bocca ampiamente aperta, per accentuare la risuonanza timpanica propria delle parti che circondano l'apice, e controllare poi i limiti segnati considerando come risuonanza apicale soltanto quella che, ad una percussione leggerissima, non si modifica più coll'aprire e chiudere della bocca.

Sulle vertebre cervicali, per ritornare ora al rachide, il suono timpanico, che dalla IV alla V si rende più evidente così da assumere, ad una percussione esageratamente forte un netto carattere metallico durante l'apertura della bocca, a cominciare dalla V fino alla VII, esclusa, si abbrevia considerevolmente, talchè nello spazio interspinoso fra la VI e la VII il suono, senza essere completamente afonetico, si avvicina però molto al suono femorale. Dirò anzi che è questo il tratto della colonna cervicale su cui alla percussione si ottiene la risonanza più breve ed esso corrisponde per livello alla laringe ed in parte al corpo tiroide.

Giunti a livello della VII cervicale il suono si fa ad un tratto di timbro chiaro e nell'uomo sano quivi differisce in grado minimo dal suono ottenuto sulle parti contigue del polmone, da potersi dire quasi identico a questo. Tale carattere del suono a livello della VII cervicale, già ricordato anche dal Simonelli, è anzi così evidente che io non so spiegarmi affatto la diversa opinione del Koranyi, il quale afferma con assoluta recisione che invece la VII cervicale « *einen absolut dumpfen Schenkelsschall giebt* ».

Il suono chiaro, che dalla VII v. ha principio, si rende più ampio scendendo a percuotere sulla I e II apofisi spinose dorsali per raggiungere talora fin dalla III, più spesso però alla IV, la sua piena intensità; però mentre al disopra di questo livello anche nell'individuo sano l'apertura e chiusura della bocca induce un lieve, ma tuttavia ben apprezzabile mutamento nell'altezza del suono, in generale sulla III v. d. e al disotto di essa tale mutamento cessa di verificarsi. D'altra parte il suono chiaro che si ottiene sullo stesso tratto, cioè dalla VII c. alla III d., si modifica per ampiezza nel modo più palese anche coll'avvicendarsi di profonde inspirazioni ed espirazioni: da ciò è a dedursi come conseguenza che alla formazione del suono suscitato percuotendo sopra tale segmento di colonna vertebrale contribuiscono simultaneamente, sebbene in misura diversa, e la convibrazione dei polmoni e quella della trachea; ed infatti noi sappiamo dall'anatomia normale che la biforcazione di questa corrisponde appunto allo spazio fra la II e la III vertebra dorsale (Testut). Però il contributo polmonare alla produzione di tal suono soverchia quello dovuto alla trachea, tant'è che il timbro chiaro si impone al timpanico e lo maschera quasi completamente.

Per ciò poi che concerne le variazioni del suono vertebrale a questo livello indotte dall'apertura e chiusura della bocca, devo dire che in condizioni patologiche le trovai diminuite e talora scomparse in due ordini di le-

sioni principalmente e cioè nell'*enfisema polmonare d'alto grado* e nel *pneumotorace*. Ebbi opportunità di osservare quest'ultima alterazione in una paziente curata secondo il noto metodo del prof. Forlanini. La quantità di gas nella pleura non era però molto abbondante e non dava luogo, per esempio, a spostamento apprezzabile del mediastino, così come non potei in quel caso assodare speciali modificazioni della sonorità percussoria nella regione paravertebrale opposta. Solo notavasi una forte esagerazione del suono vertebrale in tutta l'altezza del torace e l'indifferenza quasi completa del suono stesso alla chiusura ed apertura della bocca: fatto che tanto nel pneumatorace, quanto nell'enfisema riconosce evidentemente per causa il predominio assunto dalla convibrazione del parenchina polmonare dilatato nell'un caso, della raccolta libera gassosa nell'altro.

Un aumento invece delle variazioni di suono in discorso, notai spessissimo, e naturalmente per una ragione inversa, cioè per il preponderante intervento della convibrazione tracheale, nelle dense infiltrazioni bilaterali degli apici accompagnate da forte riduzione di suono ed inoltre in certi copiosi versamenti pleurali quando il parenchima polmonare, compresso alla parte superiore intorno al grosso bronco e alla trachea, dava luogo anche più o meno manifestamente al fenomeno del William. Anche nelle caverne polmonari degli apici, mi risultò talora molto più spiccata, in confronto della norma, tale variazione del suono ed in speciali condizioni, sulle quali dovrò intrattenermi in altra occasione, il suono ad una percussione molto forte assume facilmente su l'una o l'altra delle vertebre tracheali il timbro di *pentola fessa*.

Inoltre abbiamo visto poco fa che sulla colonna vertebrale la risuonanza chiara comincia ad apparire a livello della prominente; ma questo limite vale soltanto per la respirazione tranquilla, giacchè in condizioni di normale espansibilità degli apici polmonari, durante le profonde respirazioni, il suono chiaro dalla VII c. si eleva sino alla VI; dato questo però che in condizioni patologiche può utilizzarsi soltanto per la valutazione di grossolani difetti, ovvero bilaterali di volume e di espansibilità degli apici; mentre che al rilievo delle riduzioni unilaterali o prevalenti da un lato, si presta invece meglio un altro criterio semeiologico, che è il seguente. Se a livello della vertebra prominente si percuote con percussione leggera, procedendo dalla linea mediana verso l'esterno in direzione press'a poco orizzontale, si incontrano successivamente tre risuonanze diverse: prima la risonanza chiara della VII v. c.; immediatamente all'infuori della sua apofisi spinosa si delimita un tratto di suono ottuso di estensione variabile nel sano dai 2 ai 2 ½ cm.; finalmente appare di nuovo un suono chiaro tosto che si giunge sul limite interno dell'apice polmonare.

Orbene, quella piccola zona ottusa intermedia, che corrisponde allo spazio angolare compreso fra la linea delle apofisi spinose ed il bordo interno dell'apice, costituisce un dettaglio semeiologico molto interessante: ed infatti dal paragone bilaterale della sua ampiezza si può arguire quale dei due apici polmonari sia in *retrazione* ed eventualmente in maggior retrazione dell'altro; dalla sua scomparsa o, più precisamente, dalla sua sostituzione con suono chiaro, si può senz'altro inferire lo stato di *enfisema* dei polmoni; mentre le oscillazioni che la sua ampiezza

subisce durante le alternative forzate del respiro, valgono come indice della maggiore o minore *espansibilità* della corrispondente regione polmonare.

Dalla IV dorsale all'VIII, il suono è prettamente chiaro, sebbene di un timbro musicalmente più alto che quello delle zone polmonari adiacenti e nei soggetti a torace molto elastico e risuonante, talvolta il suono ottenuto sulla colonna vertebrale è in questo tratto persino più sonoro che non risulti, colla stessa intensità di percussione, nelle singole regioni infrascapolari: il che dinota che, date le speciali condizioni individuali di questi soggetti, la somma delle convibrazioni dell'uno e dell'altro polmone, quale si provoca colla percussione vertebrale, può produrre un effetto acustico maggiore di quello dovuto alle vibrazioni suscitate mediante la percussione polmonare, per quanto incomparabilmente meno indiretta.

Il suono chiaro vertebrale conserva frattanto la sua maggiore pienezza sino a livello dell'VIII d.; al di là rapidamente si abbrevia, per modo che nell'intervallo fra la IX e la X il suono in generale si riduce nettamente afonetico. Tuttavia non solo nei soggetti enfisematosi in modo permanente, ma anche nei sani durante le profonde inspirazioni il suono chiaro discende di uno spazio intervertebrale o più sino a toccare anche la XII v., invadendo quindi quel tratto di ipofonesi vertebrale che in via fisiologica ad a respirazione tranquilla appartiene all'ottusità epatica posteriore di recente magistralmente delineata dall'illustre prof. Grocco.

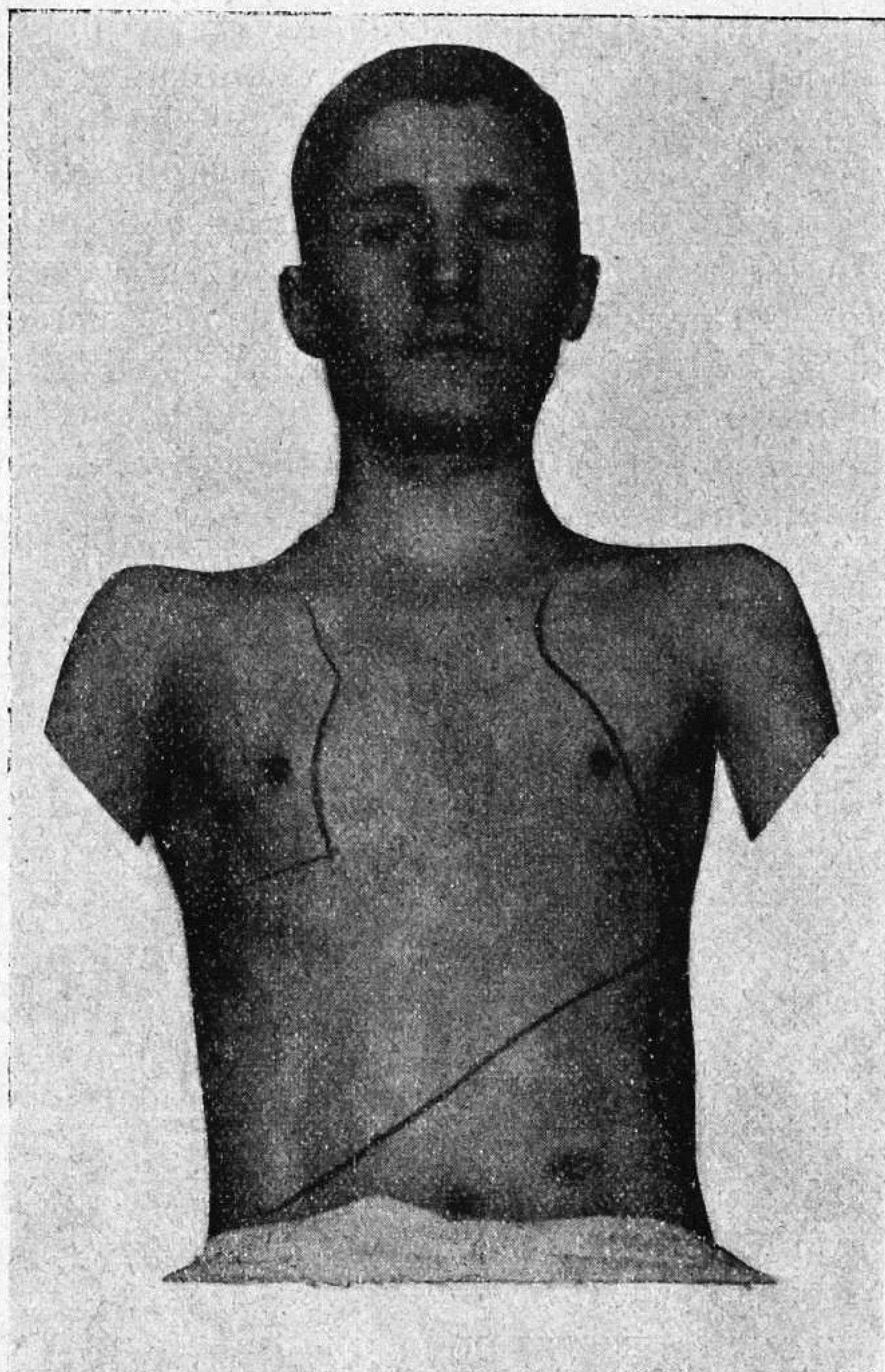
Sopra un ultimo particolare mi preme ancora di fermare l'attenzione, sebbene non riguardi la percussione bensì la palpazione delle vertebre e più precisamente la trasmissione del fremito vocale tattile lungo la colonna cervico-dorsale. Orbene, se si scorre col polpastrello del dito lungo le apofisi spinose a cominciare dal limite superiore della colonna vertebrale, mentre l'individuo pronuncia uno dei soliti paradigmi, si trova che il fremito vocale-tattile, quasi mancante a livello della fossetta nucale, si rinforza mano a mano che si scende verso la parte inferiore del collo, per raggiungere il massimo di intensità sulla I e sulla II d. Si attenua invece bruscamente a livello della III d. e si mantiene debole sino a che scompare del tutto tra la IX e la X d.

Dunque il fremito v. t. sul segmento cervico-dorsale della colonna segue a rovescio le vicende del suono di percussione e mentre a livello della VII c., I e II d. il fremito si percepisce molto più intensamente sulla colonna vertebrale che sulle corrispondenti parti del polmone, più in giù è il contrario invece che si verifica e mano a mano che dall'àmbito polmonare si procede verso la colonna vertebrale il fremito non fa che affievolirsi. È troppo ovvio perchè vi insista che la ragione del rinforzo che si verifica sulle prime vertebre dorsali è data dalla presenza a questo livello della trachea, al davanti ed in stretta vicinanza della colonna vertebrale.

Stabilito pertanto il reperto percussorio normale della colonna vertebrale nella porzione che maggiormente ci interessa e con la modalità di percussione riconosciuta più opportuna per il rilievo del sintoma, che sto per illustrare, passo alla esposizione del caso clinico in cui mi venne fatto di riscontrare il sintoma stesso nel modo più sicuro ed evidente e di sottoporlo al controllo del Maestro e dei colleghi di Clinica.

Si trattava di un giovine di 22 anni sul cui gentilizio gravava una eredità tubercolare sicura sia dal lato paterno che collaterale. Egli poi all'età di due anni aveva sofferto di un'affezione suppurativa della regione parietale destra insorta spontaneamente, lentissima a guarire e quindi molto sospetta. Il paziente non era mai stato tossicoloso sino a un anno avanti il suo ingresso nella Clinica medica di Firenze (9 febbr. 1910). La tosse fin dal suo primo apparire era secca, stizzosa, più notturna che diurna, spesso a carattere accessionale e gli durò in quel modo, cioè assai molesta, tutto l'inverno dal 1908 al 1909.

Nell'estate successivo, indipendentemente dalla tosse, che era in gran parte cessata, comparve una certa ambascia di respiro occasionata anche da minime fatiche. Non c'era d'altra parte alcun deperimento generale e la febbre pare



mancasse, seppure non passò inavvertita, perchè sovente al mattino avveniva all'ammalato di incorrere in una copiosa sudorazione in lui punto abituale.

Al sopraggiungere del nuovo inverno (dic. 1909) la tosse ricomparve più stizzosa e violenta che mai, accompagnata da maggiore affanno, e con tale ripresa coincidette lo sviluppo di tumefazioni tondeggianti, ai lati del collo e alle due ascelle poco o punto moleste e che in breve crebbero ad un volume considerevole.

Alla dispnea e alla tosse presto si aggiunsero disfagia e raucedine.

Fin dal primo ingresso in Clinica del paziente fu accertato un movimento termico e durante tutto il periodo d'osservazione la febbre tenne un andamento intermittente con elevazioni vesperali a 38°.5-39°.

I fatti obiettivi che essenzialmente importa di riferire riguardavano il sistema linfatico periferico ed il torace.

Infatti le cavità ascellari e le regioni sopraclaveari erano occupate inte-

ramente da un lato e dall'altro da grosse masse adeniche, mobili, di consistenza parenchimale, solo leggerissimamente dolenti. In rapporto al loro volume e alla loro ubicazione si osservavano anche modici segni di stasi venosa (cianosi) agli arti superiori.

La respirazione era un po' rumorosa, frequente (28-34 atti al 1') e si compieva con scarsissima partecipazione dell'emitorace sinistro.

Al petto anteriormente erano a rilevarsi soprattutto importanti sintomi percussorii rappresentati da una estesa zona di ottusità occupante la parte alta dello sterno, i cui limiti erano oltrepassati da un lato e dall'altro per parecchi centimetri, e che più in basso si confondeva colla ottusità cardiaca ingigantendone, per così dire, la figura e spingendosi verso destra sino oltre la parasternale e verso sinistra sin quasi alla linea ascellare anteriore.

La milza ed il fegato ingranditi poi venivano colla loro propria ottusità a prendere contatto colla precedente, nell'ipocondrio sinistro.

Sopra tutta la zona ottusa descritta, di cui la figura annessa dimostra anche meglio i limiti, si aveva netta la trasmissione dei toni cardiaci e invece un rudimento appena di murmure respiratorio, lontano ed a carattere un po' bronchiale. Inoltre all'ascoltazione si avvertiva una congerie di sfregamenti pleurici e pleuro-pericardici, di cui alcuni, verso la parte inferiore del precordio, fragorosi e distintamente palpabili.

Finalmente sul manubrio sternale e nelle parti ottuse adiacenti udivasi un soffio tracheale intenso e largo, avvertibile, dirò fin d'ora, anche sulla parte alta della colonna dorsale.

Al torace posteriormente vi era a sinistra una limitatissima ipofonesi basilare che per i segni a cui s'accompagnava e per l'esito positivo della puntura esplorativa stava a dinotare uno scarso versamento pleurale coi caratteri di un essudato siero-fibrinoso, sterile.

Il polmone destro era dapertutto ampiamente respirante: sul sinistro il murmure rilevavasi invece debolissimo anche in alto dove il suono di percussione era normale: alla base poi e solo nella profonda respirazione si percepiva un soffio dolce.

L'esame radioscopico metteva frattanto in evidenza una opacità irregolare che estendendosi ai lati del mediastino verso sinistra in modo da occupare quasi tutta la metà corrispondente del torace e verso destra fino quasi alla linea mammillare, rendeva indistinti ed imprecisabili i limiti del cuore. È a soggiungersi che la punta cardiaca tanto all'esame radioscopico quanto alla palpazione risultava nel VI spazio ed all'epigastrio esisteva un notevole impulso, da dover ammettere un certo abbassamento dei limiti inferiori del cuore e forse del viscere in totalità.

Nei primi tempi dell'osservazione, quando i fatti di stenosi tracheale erano ancora poco marcati alla parte alta della regione sternale, e quindi nei limiti dell'ottusità descritta, se si percuoteva con molta forza si suscitava una eco timpanica mutabile coll'apertura e chiusura della bocca. Ma col maggiore sviluppo che più tardi avvenne della ottusità retrosternale, fino a raggiungere i limiti riprodotti nella figura, mentre crescevano i fenomeni di compressione mediastinica, ed in particolare della trachea, del bronco sinistro e dell'esofago, a poco a poco il suono timpanico anzidetto cominciò a farsi più lontano, più breve e finì per non più provocarsi colla percussione dello sterno.

Fu allora che mi rivolsi a ricercare se per eventualità fosse apparso invece posteriormente ed infatti l'*esame percussorio della colonna vertebrale mostrò con la massima chiarezza la esistenza di una zona di timpanismo che a cominciare dalla VII v. cervicale si estendeva sino all'apofisi spinosa della III dorsale compresa. Tale suono, nettamente timpanico anche a bocca chiusa, acquistava coll'apertura della bocca un timbro più alto e squisitamente metallico.*

La sonorità timpanica in tal guisa suscitata era poi strettamente circoscritta alla linea delle apofisi spinose: bastava infatti portare il dito plessimetro appena lateralmente ad essa perchè mancasse del tutto il rilievo del fenomeno. Se si ascoltava inoltre sulla colonna vertebrale collo stetoscopio portato successivamente sulle diverse apofisi spinose mentre si esercitava una leggera percussione sulla parte alta dello sterno, la trasmissione del suono, spiccatissima a livello delle vertebre timpaniche (VII c.-III d.), cessava ascoltando subito al disopra e disotto di esse. Inversamente il suono di percussione delle vertebre stesse o meglio le vibrazioni di un grosso diapason applicato sulle loro apofisi spinose, raccolte mercè l'orecchio avvicinato alla bocca spalancata del paziente, si udivano con una intensità molto esagerata, come risultava all'evidenza dal confronto con soggetti sani.

Con simili dati non era a porsi in dubbio che la comparsa di quella zona di timpanismo in una regione della colonna vertebrale, che fisiologicamente fornisce un suono affatto diverso, rappresentasse la proiezione percussoria della trachea spinta e compressa di contro alla colonna vertebrale dalla massa neoplastica sviluppatasi nel mediastino anteriore, della quale sarebbe superfluo insistere qui a precisare meglio la natura e la estensione. Il suono timpanico infatti occupava in altezza i limiti della trachea toracica ed era rilevabile soltanto su quelle vertebre che alla trachea anatomicamente corrispondono e che per la importanza che possono acquistare in simili casi, anche io troverei opportuno di distinguere in linguaggio semejelogico colla denominazione di *vertebre tracheali* (1).

Ora, è una prerogativa necessaria dei tumori che hanno sede nella parte alta del mediastino anteriore, quella di sospingere la trachea all'indietro e di comprimerla contro la colonna vertebrale premendo al tempo stesso sull'esofago. La disfagia anzi, che in queste circostanze suole originarsi, non può essere, per un tumore a sviluppo mediano, che indiretta, dipendente cioè dalla pressione esercitata sull'esofago attraverso alla trachea interposta. E nel nostro caso ciò era chiarissimo, tant'è che non era possibile introdurre nell'esofago una sonda per l'insorgere immediato della soffocazione.

Ora è a considerarsi che in condizioni normali, i rapporti di vicinanza della trachea colla colonna vertebrale non possono molto differire da quelli che si verificano nella compressione tracheale effettuantesi dall'innanzi all'indietro, perchè il tubo esofageo, in cui domina sempre allo stato di riposo una leg-

(1) Apprendo da un resoconto della 28ª riunione della British Med. Association (22-30 luglio 1910) che Ewart chiama vertebre tracheali la II, III e IV dorsali, escludendo dunque da questa denominazione per es. la VII c. e la I d. le quali corrispondono alla trachea molto più della IV d. che, stando ai dati anatomici e agli altri criterii semejologici che io ho già ricordato (modificazione del suono coll'apertura e chiusura — rinforzo del fremito vocale tattile), non contrae col tubo aereo rapporto alcuno. Ewart poi qualifica come ottuso il suono che si ottiene sulla V d., mentre nessuno può mettere in dubbio che colla comune percussione questa sia una delle vertebre più sonore. Noi non possiamo quindi tener conto alcuno dei suoi dati che egli stabilì per altro con una percussione effettuata a mezzo di un plessimetro speciale; il che forse dà ragione delle notevoli incongruenze, altrimenti non spiegabili, fra i suoi resultati e quelli degli altri osservatori.

gera pressione negativa si trova ridotto, ogni qual volta non è attraversato nè da cibo nè da aria, ad una semplice cavità virtuale, che in sezione si offre come una fessura trasversalmente diretta, per cui anche allo stato naturale delle cose fra la colonna vertebrale e la parete posteriore della trachea non si trova interposta che la duplice parete esofagea ed una assai scarsa quantità di tessuto cellulare lasso. Tale intimità di rapporti spiega l'aumento locale del fremito vocale tattile ed il fatto pure già ricordato che una leggera variazione del suono si ottiene sulle vertebre tracheali coll'apertura e chiusura della bocca anche in individui normali.

La condizione però che nella compressione della trachea determina la prevalenza del suono tracheale sul polmonare, nella loro proprietà di comunicarsi alle vertebre, non deve essere soltanto rappresentata dai maggiori rapporti di vicinanza che la trachea, almeno alla sua parte inferiore, viene in tali casi a contrarre colla colonna vertebrale prima di tutto perchè tale variazione è di minima entità, poi per il fatto che il cambiamento di suono risulta spiccatissimo anche a livello della VII v. c., dove la naturale distanza fra trachea ed esofago e quindi fra trachea e colonna vertebrale non è suscettibile praticamente di riduzione perchè già molto intima la vicinanza di tali organi anche in condizioni statiche perfettamente normali.

L'avvicinamento della trachea al rachide potrà tutt'al più spiegare, per mezzo di una maggiore estensione di rapporti in senso longitudinale, facile a comprendersi, come nel nostro paziente il suono timpanico ed, aggiungo ora, il rinforzo del fremito v. t. si estendesse nel modo più chiaro anche alla III v. d., dove in generale nel sano cessa di farsi sentire l'influenza della trachea. Ma per spiegare la netta sostituzione del suono timpanico al suono polmonare fisiologico delle vertebre, occorre invocare oltre che il fattore statico accennato, anche un fattore dinamico; e questo è indubbiamente costituito dalla forte *pressione* con cui le pareti tracheali vengono dal tumore applicate e premute contro la colonna vertebrale; condizione la quale viene a creare fra i due organi una maggiore solidarietà acustica di quella che importerebbero i semplici rapporti di vicinanza.

Questo elemento è molto importante, a mio modo di vedere, per interpretare le diverse conseguenze che sulla sonorità della colonna vertebrale sono determinate dalle alterazioni degli organi ad essa contigui. Ciò mi sembra spiegare, per esempio, il fatto, cui ho spesso rivolto la mia attenzione, che negli addensamenti bilaterali degli apici polmonari, quando cioè alla sonorità delle vertebre corrispondenti viene a diminuire più o meno ragguardevolmente il contributo polmonare, tuttavia non si determina su di esse un vero timpanismo, ma per lo più semplicemente una riduzione di suono e soltanto, come già ebbi opportunità di accennare, si esagerano quelle variazioni che anche fisiologicamente a questo livello si verificano per l'apertura e chiusura della bocca. Orbene, ciò dimostra evidentemente che *la semplice vicinanza delle vertebre alla trachea non è sufficiente a conferire a quest'organo il potere di dominare in maniera decisiva la sonorità vertebrale* in guisa da imprimerle e comunicarle il proprio timpanismo neppure allorquando venga a difet-

tare uno dei coefficienti principali, per non dire il maggiore, onde risulta costituito il suono normale di quelle vertebre; vale a dire il coefficiente polmonare.

Così le epatizzazioni polmonari ed i versamenti liquidi del cavo pleurico rappresentano entrambi, dal punto di vista statico, la sostituzione di un organo eminentemente aereato, quale è il polmone sano, con un tessuto o comunque con un prodotto privo di aria, che agli effetti della percussione *locale* si contiene nello stesso modo, producendo cioè ottusità nell'un caso e nell'altro. Tuttavia gli effetti *collaterali* che queste due alterazioni producono sulla sonorità della colonna vertebrale riescono in realtà quantitativamente molto diversi e mentre a livello del focolaio d'epatizzazione, per voluminoso, per esteso che sia, il suono della colonna vertebrale subisce una smorzatura quasi insignificante mantenendosi di timbro chiaro come prima, invece in corrispondenza del versamento pleurale si ha una mutezza di suono crescente dall'alto al basso e varcante perfino più o meno verso il lato opposto i confini naturali del rachide (*triangolo paravertebrale di Grocco*). Orbene, la spiegazione che si dà più comunemente a questo proposito è che tale disparità di effetti sia dovuta alla circostanza che, a differenza dei focolai di epatizzazione, le collezioni liquide del cavo pleurico determinano uno spostamento del mediastino; il quale d'altronde è innegabile perchè fu anche sperimentalmente ed anatomicamente dimostrato (Baduel e Siciliano, Elliot, R. ed A. Keith). Ma in quello spostamento del mediastino noi non troviamo in realtà tutti gli elementi per spiegare la forma esattamente triangolare dell'*ottusità paravertebrale opposta*. In essa invece noi dobbiamo riconoscere soprattutto la rappresentazione geometrica della pressione laterale del liquido che si trova nel cavo pleurico espressa dal suo potere d'inibizione acustica, che essendo proporzionale alla pressione medesima aumenta gradatamente dalla sommità alla base del liquido, determinando appunto la forma triangolare dell' ipofonesi controlaterale.

Ma comunque voglia essere interpretato il meccanismo di questi fenomeni, l'interese speciale della zona di timpanismo vertebrale, che io credo di poter indicare come altro dei segni fisici della compressione tracheale che si effettui in senso antero-posteriore, mi pare essenzialmente pratico, essendo facile a presumere che il sintoma possa costituire un buon sussidio diagnostico in casi in cui la compressione è di grado leggero e quindi clinicamente meno conclamata da parte dei sintomi abituali.

A questo riguardo anzi torna opportuno di far osservare, a complemento delle notizie già riferite a proposito del mio paziente, che in un periodo di notevole miglioramento, nel quale avvenne una marcata riduzione di volume dei linfomi esterni e dell'ipofonesi retrosternale, anche i segni di stenosi tracheobronchiale diminuirono al punto che, cessato lo stridore inspiratorio, scomparsa la disfagia, non rimaneva di nettamente obbiettivabile, a carico della trachea, che il timpanismo delle vertebre ed il soffio tracheale udibile sulla parte alta della colonna vertebrale; sintoma però quest'ultimo che, come è ben noto, preso isolatamente non è affatto patognomonico della com-

pressione delle vie aeree superiori, ma può rinvenirsi, p. es., anche in soggetti del tutto sani (Roncati, Borelli, Guttmann, ecc.).

Si può anche supporre con verosimiglianza che il timpanismo delle vertebre tracheali possa essere utilmente sfruttato a scopo di diagnosi in quei casi nei quali la causa della compressione tracheale, pure risiedendo nel mediastino anteriore, ha scarsa tendenza a rivelarsi all'innanzi, sia perchè costituita da masse poco voluminose, sia a cagione dell'enfisema coesistente, che spesso tende, se è di alto grado, a mascherare la riduzione di suono sullo sterno, che dovrebbe servire a localizzare la sede del processo morboso.

Certamente, per quanto siamo qui in argomento di fatti di natura tale che logicamente non dovrebbero mancare mai di effettuarsi ogni volta che si verifica e si ripete la stessa causa capace di generarli, pure in base all'osservazione di un solo caso non è lecito di generalizzare senz'altro, ritenendo che ogni tumore il quale sorga nella parte alta del mediastino anteriore, a sede mediana e in guisa da comprimere la trachea dall' innanzi all' indietro, debba necessariamente dar luogo al sintoma in questione. Tuttavia esperimenti da me condotti sul cadavere sarebbero decisamente favorevoli a questa induzione.

Io mi provai infatti a riprodurre artificialmente sul cadavere le condizioni che accompagnano lo sviluppo di un tumore mediastinico nella sede or ora indicata; ed ottenni ciò introducendo nel mediastino anteriore una oliva di gomma che poteva essere distesa fino al volume di un'arancia mercè un tubo di vetro ad essa assicurato ed in comunicazione con una grossa siringa da lavande vescicali, della capacità di 200 cmc. L'oliva di gomma era introdotta dietro al manubrio sternale attraverso ad una piccola apertura mediana praticata nella pelle e nei piani aponeurotici della fossetta del giugolo, subito al di sopra della forchetta sternale, dopo averle preparato da un lato e dall'altro della linea mediana lo spazio necessario per il suo regolare gonfiamento, mediante un istrumento ottuso insinuato per la stessa breccia cutanea a scollare per breve tratto i tessuti.

Ciò fatto, la bocca del cadavere veniva ampiamente aperta mercè un comune apribocca, che era lasciato in sito fra le arcate dentarie, mentre la lingua veniva con un filo stirata fortemente in fuori ed abbassata.

Collocato il cadavere in posizione seduta od anche sopra un fianco, constatavo dapprima se l'apertura e chiusura della bocca producesse l'abituale modificazione nell'altezza del suono di percussione delle vertebre tracheali. Ciò mi rendeva sicuro che nessun ostacolo esisteva nella trachea e nella laringe che togliesse la comunicazione fra queste cavità e la bocca. Allora iniettavo lentamente dell'acqua nell'oliva e mediante la percussione dello sterno sorvegliavo la sua distensione, curando che si mantenesse in posizione mediana e ad ogni aumento di volume constatavo via via le modificazioni che si producevano nel suono percussorio della colonna vertebrale. *Orbene verificai come tosto che avevo introdotto circa 50 cmc. di liquido, il suono sulle vertebre tracheali già assumesse un timbro subtimpanico. Con 100 cmc. il*

suono si faceva nettamente timpanico e ad una percussione forte assumeva altresì un debole carattere metallico.

Più oltre, e cioè quando iniettati circa 200 cmc. di liquido, la bozza d'acqua poteva aver assunto il volume di un'arancia, cominciava al suono timpanico a sostituirsi sulle vertebre una chiara ipofonesi.

Per maggiore semplicità provai a ripetere l'esperimento servendomi, per comprimere la trachea contro la colonna vertebrale di un dito introdotto dietro lo sterno, col quale era molto facile di alternare e graduare la pressione sulla trachea ed il risultato, per ciò che riguarda la comparsa del suono timpanico, fu identico e forse più manifesto ancora che nell'altro modo.

In base dunque al caso clinico osservato ed ai risultati delle esperienze sul cadavere io credo si possa, fino a prova contraria, mantenere l'affermazione, che nelle compressioni della trachea che si effettuano direttamente dall'avanti all'indietro, purchè la causa comprimente non abbia una massa eccessiva e perciò la pressione che esercita non sia di grado estremo, si verifica come conseguenza semejologica necessaria (salve eventuali cause perturbatrici) la comparsa a livello delle vertebre tracheali di un suono timpanico spiccatamente modificabile coll'apertura e chiusura della bocca, il quale viene a sostituirsi al suono chiaro in via fisiologica fornito da queste vertebre.

Auto-riassunto.

L'A. stabilisce dapprima nei suoi particolari il reperto percussorio che fisiologicamente è fornito dal segmento cervico-dorsale del rachide, insistendo in particolare sulle modificazioni che la chiusura ed apertura della bocca e delle narici produce sull'altezza e sull'intensità del suono di alcune vertebre ed indica le eventuali applicazioni pratiche di tali rilievi.

In base poi all'osservazione di un caso di tumore sviluppatosi nella parte alta del mediastino anteriore e comprimente la trachea dall'avanti all'indietro, segnala la comparsa di un suono timpanico rilevabile in corrispondenza delle vertebre tracheali (VII c., I, II e III d.) come effetto di tale compressione.

Illustra il nuovo segno con esperienze eseguite sopra il cadavere, le quali confermano pienamente il dato dell'osservazione clinica.

III.

ISTITUTO DI SEMIOTICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal prof. S. PANSINI

Contributo allo studio dell'ascite pseudochilosa

per il dott. M. BARBERIO, libero docente di chimica clinica.

Lo studio dell'ascite pseudochilosa, come forma semiologica a sè, comincia da Quincke (1). Fu questi difatti che distinse per il primo le asciti grassose o chilose da quelle non grassose o chiliformi, nelle quali la causa dell' intorbidamento è da ricercarsi non già nella presenza di grasso emulsionato come nelle prime, ma bensì in quella di un composto albuminoideo imperfettamente disciolto. L'esistenza di una forma non grassosa di ascite fu in seguito riconosciuta da altri, tra i quali Micheli e Mattirolo (2) (3), l'Ascoli (4) (5), il Bernert (6), il Poljakoff (7), ed il suo studio si è andato man mano allargando e completando, tanto dal punto di vista clinico, che da quello chimico.

L'ascite pseudochilosa, se non può dirsi frequente, non è neppur troppo rara. Senza contare i casi raccolti dal Bargebuhr (8) nella vecchia letteratura, dei quali non tutti dànno garenzie di un esame chimico esatto, sono oltre cinquanta quelli osservati ed accertati di recente, e di questi non meno di un terzo appartiene ad autori italiani. Però, per quanto l' argomento sia stato diligentemente studiato e largamente discusso, non è per anco esaurito in modo da rendere superfluo il contributo di nuove indagini. Guidato da questo convincimento, ho approfittato della occasione fornitami da un ammalato delle sale cliniche del prof. Pansini, che presentava appunto questa forma di ascite lattescente, per farne oggetto di uno studio chimico, per quanto ho potuto, accurato e completo.

Z. M., da Napoli, di anni 63, intagliatore. È stato ammesso in clinica ai 4 maggio 1910. Ha avuto 13 figli di cui sei vivi e sani. Nulla d'importante nei precedenti familiari e propri. Non ha sofferto di malattie venereo-sifilitiche, ha menato vita comoda ed ha solo abusato di tabacco, sia fumandolo, che masticandolo.

La sua malattia data da tre anni e si è manifestata con dolori colici, anoressia e digestioni difficili. Nel dicembre 1904 notò un leggiero gonfiore dei piedi e poco dopo si accorse che anche l'addome era gonfio e che cresceva di giorno in giorno.

Verso la metà del decorso febbraio fu colto da un dolore violento al fianco sinistro accompagnato da tendenza al vomito e da una tumefazione nella fossa iliaca dello stesso lato della grandezza di un arancio. Questa crisi si è ripetuta in seguito, a breve distanza, altre 7 od 8 volte e sempre cogli stessi caratteri e nello stesso lato.

Stato attuale. — Individuo di costituzione regolare, ma assai pallido e denutrito. Solo agli inguini si notano delle glandole piccole, dure, poco spostabili. Gli arti inferiori presentano un edema di modico grado che si estende attenuandosi gradatamente fino al ginocchio. L'addome è assai gonfio, slargato ai fianchi e alquanto teso, e non mostra alcun marezzamento venoso. La cicatrice ombelicale è spianata.

Dal suo esame risulta un versamento peritoneale d'alto grado, che nel decubito supino arriva fino alla cicatrice ombelicale, ed è facilmente spostabile. La palpazione non lascia osservare nessun tumore, nè altro d'importante.

Il fegato, che nelle condizioni ordinarie non si palpa e mal si riesce a delimi-

tare colla percussione, allorchè si esamina dopo la paracentesi si mostra ingrandito e sporge sotto l'arcata costale di circa quattro dita trasverse. Il suo contorno è regolare e in corrispondenza della mammillare prolungata lascia osservare chiaramente un'incisura. E' alquanto duro ed ha superficie liscia e margini sottili.

Nulla di notevole da parte del sistema cardio-vascolare.

Torace slargato in basso colle fosse sopra e sottoclavicolare di destra più infossate di quelle dell'altro lato. Colla percussione si nota un'ipofonesi spiccata nella metà esterna della fossa sottoclavicolare di destra, la quale si estende fino al cavo ascellare. In corrispondenza di questa zona l'ascoltazione fa rilevare un soffio tubarico inspiratorio ed espiratorio.

L'infermo è assai debole; ma ha appetito e digerisce bene e non accusa disturbi di altri organi.

Esame del sangue: emasie 4,320,000; corpuscoli bianchi 8400; emoglobina secondo Fleischl = 85 Formula leucocitaria, linfociti 15 %, mononucleati 8 %, polinucleati 74 %, eosinofili 2 %, forme di passaggio 1 %.

Nelle urine nulla di notevole.

L'addome fu punto la prima volta ai 4 marzo con estrazione di litri 4.200 di liquido, la seconda, ai 15 dello stesso mese, con estrazione di litri 5500, e poi successivamente una terza volta, ai 24 aprile (litri 5.500) ed una quarta ai 17 dello stesso mese (litri 9.100).

La puntura toracica eseguita dall' aiuto prof. Pace nella regione ascellare di destra in corrispondenza della zona sub-ottusa, non dette alcun risultato positivo: l'ago penetrò in un tessuto omogeneo e poco resistente e non estrasse che poche gocce di liquido ematico.

L'esame radioscopico compiuto dal dott. Tandoja, confermò l'esistenza di una zona d'ispessimento del tessuto pulmonare, la quale si estendeva dal bordo destro del mediastino fino alla parete toracica, aveva bordi netti e si muoveva poco con gli atti respiratori.

L'infermo lasciò la clinica ai 18 di aprile, e visse, dopo di essere stato punto ben altre 11 volte, fino ai primi di dicembre, in cui finì in preda ad estrema cachessia.

Il liquido ascitico, come risulta da una cortese comunicazione del medico curante dott. Russo, conservò fino all'ultimo il suo aspetto lattescente, e l'ammalato non presentò nessun fatto nuovo degno di considerazione.

L'autopsia non fu possibile per ragioni di famiglia.

Il liquido che è stato oggetto del presente studio faceva parte di quello estratto colla puntura del 15 maggio. Esso si presenta di color giallo chiaro con aspetto lattescente, inodore e con reazione nettamente alcalina. La densità a 15° C. è 1014. Col raffreddamento l'opacità aumenta alquanto e il colore diventa un tantino più carico.

Un litro di questo liquido conservato in un cilindro di vetro alla temperatura dell'ambiente, mostra dopo 24 ore un sedimento roseo fioccoso poco abbondante, nonchè un coagulo gelatinoso della grandezza di una piccola noce.

Inoltre il colore ha acquistato una *nuance* verde, meglio visibile se si guarda per riflessione, e che dura per delle settimane, fintanto che coll' iniziarsi della putrefazione non si trasforma in un bianco sporco persistente. A capo di 48 ore, alla superficie del liquido si forma uno strato cremoso, poco spesso, il quale differisce dal liquido sottostante e per l'opacità che è un po' maggiore, e per il colore che è alquanto più carico.

Esame microscopico. — Il liquido esaminato col microscopio un'ora dopo della estrazione mostra numerosissimi granuli dotati di un vivo movimento molecolare, e poche emasie in istato di perfetta conservazione. Nel sedimento si notano inoltre alcuni linfociti misti a pochi polinucleati neutrofili, e a qualche cellula endoteliale il cui protoplasma è ricco di granulazioni grassose. L'acido osmico colora alcuni granuli in un bruno sbiadito, mentre su altri non ha azione di sorta. Facendo

disseccare una goccia del liquido su di una lastrina e trattando il residuo con una soluzione alcoolica di Sudan III, si ha una colorazione giallo-arancio solo in pochi granuli, mentre gli altri assumono una tinta giallo-chiara che non ha nulla di caratteristico.

Ripetuto l'esame dopo 24 ore si notano in mezzo al liquido, e più specialmente alla superficie di esso delle gocciolette di grasso, riconoscibili non solo dai caratteri fisici, che dal comportamento speciale verso l' acido osmico, la tintura di alcanna e il Sudan III. Nessuna di queste gocciolette esaminate a luce polarizzata mostra l'aspetto caratteristico dei lipoidi birifrangenti.

La sostanza cremosa è fatta anch'essa di granuli misti ad un numero un poco maggiore di gocciolette grassose ed a qualche eritrocita; granuli e grasso che non presentano nulla di particolare.

Nel sedimento i granuli sono relativamente scarsi, mentre abbondano gli elementi cellulari, di cui il liquido, a parte lo strato cremoso, manca affatto. Tra questi prevalgono i linfociti e gli eritrociti, tanto gli uni che gli altri ben conservati e non meno bene colorabili. Oltre dei polinucleati neutrofili i quali non presentano nulla di speciale, si notano qua e là alcuni grossi mononucleati di forma rotondeggiante con nucleo grande, per lo più vescicolare ed eccentrico, e con protoplasma leggermente basofilo e ricco di granulazioni grassose. Le cellule endoteliali sono grandi, poligonali con nucleo unico relativamente piccolo ed abbastanza ben colorabile e con protoplasma disseminato di granuli di grasso e ricco di vacuoli. Non esistono cellule eosinofile.

Il coagulo è fatto di un reticolo fibrinoso sparso di elementi ematici ed endoteliali, affatto simili a quelli del sedimento.

Nè il liquido, nè il sedimento presenta alcuna forma cristallina. Solo coll'evaporazione del liquido si notano in mezzo al residuo granuloso dei cristalli a tramoggia, monorifrangenti, costituiti da cloruro sodico.

L'esame batteriologico del liquido emesso di fresco è negativo.

Esame chimico. — Tanto la filtrazione, che la centrifugazione non inducono cambiamenti sensibili nell'aspetto del liquido. Solo la filtrazione in presenza di *carbo sanguinis* o di Kieselguhr spiega una limitata azione chiarificante, che per quanto l'operazione venga più volte ripetuta, non va oltre certi limiti. L'etere, il benzolo, l'etere di petrolio, con o senza aggiunta di alcali, diminuiscono poco o niente l'opacità del liquido, mentre il cloroformio l' aumenta considerevolmente. Tanto l'etere, che gli altri solventi assumono in seguito ad una estrazione una tinta gialla appena sensibile, e lasciano coll'evaporazione un tenue residuo di grasso.

L'aggiunzione di acido acetico fino a reazione nettamente acida non modifica l'opacità del liquido e dà luogo ad un precipitato tenuissimo che si rende visibile o dopo lungo riposo o colla centrifugazione. Al contrario, l'ebollizione in presenza di acido acetico, l'aggiunzione di acido acetico e ferrocianuro, e i reattivi di Esbach e di Tsuchija determinano la formazione di un precipitato abbondante il quale si deposita lasciando il liquido soprastante affatto limpido. Lo stesso si verifica con l'aggiunta di un volume eguale di soluzione satura di $(NH_4)_2\ SO_4$, ovvero saturando il liquido con polvere di $MgSO_4$.

Se il solfato d'ammonio, invece che nel rapporto di un volume per un volume, venga aggiunto in quello di un mezzo volume di soluzione salina per un volume del liquido, il precipitato è abbondante, ma il liquido resta leggermente torbido. È del pari incompleta la chiarificazione prodotta mediante una soluzione satura di solfato di magnesio o di cloruro sodico, aggiunte a volumi eguali.

Tanto la precipitazione, che la sedimentazione mediante i sali neutri, sono favorite da un leggiero riscaldamento (30-35°C.), ed il precipitato che ne deriva trattato con acqua dà luogo ad una soluzione lattiginosa la cui opacità non è da meno di quella del liquido primitivo.

La reazione del Moritz (9) dato il grado di opacità del liquido, dà risultati incerti. Non è così di quella del Rivalta (10), la quale è fortemente positiva e si verifica tanto con acqua leggermente acidulata con acido acetico, quanto con acqua semplice, ovvero con acqua leggermente acidificata con acidi minerali (HCl, H_2SO_4, HNO_3) o leggermente alcalinizzata con alcali o carbonati alcalini. La presenza di sali neutri (Na Cl, $MgSO_4$, $(NH_4)_2SO_4$, ecc.) non disturba la reazione.

La ricerca dei pigmenti biliari, eseguita col metodo Huppert-Nakayama (11), che credo sia il più sensibile, è stata negativa. Del pari negative sono state quelle dell'albumosi [metodo Hohlweg-Meyer (12)], del peptone e del fibrinogeno.

Il liquido, pur conservato in un recipiente non sterile ed alla temperatura dell'ambiente, resiste per più mesi alla putrefazione, la quale è accompagnata da un cambiamento di colore che da giallo-verdastro diventa bianco sporco, mentre l'alcalinità aumenta, e si ha sviluppo di H_2S.

Se invece venga conservato in un tubo di vetro saldato alla lampada dopo qualche tempo si determina la formazione di un deposito bianco-fioccoso molto abbondante, che lo chiarifica quasi completamente.

Analisi quantitativa.

1000 cmc. di liquido contengono:

Acqua	gr.	963.23
Residuo a 110°	»	36.77
Ceneri	»	6.16
Cloruro di sodio	»	3.94
Glucosio	»	1.97
Albumina totale	»	22.91
Seroalbumina	»	7.19
Seroglobulina	»	15.72
Albumina: globulina	=	1:2.18
Estratto etereo	»	0.68
Lecitina	»	1.94
Urea	»	2.40
Nucleoproteidi		tracce

Acqua. Residuo a 110°. — Gr. 11.0454 di liquido evaporati a 110°C. in una capsula di porcellana fino a costanza di peso hanno lasciato un residuo di gr. 0.4062; onde una perdita di acqua di gr. 10.6392. Ne risulta un rapporto centesimale che per l'acqua è del 96.323, per il residuo di 3.677.

Ceneri. — Il residuo dell' operazione precedente calcinato con precauzione dà gr. 0.0680 di ceneri, le quali riferite al liquido originario rappresentano un % di 0.616.

Cloruro di sodio. — È tutto l'acido cloridrico delle ceneri che è stato calcolato come cloruro di sodio. La determinazione è stata fatta col metodo del Mohr, partendo dalla soluzione acquosa delle ceneri previa neutralizzazione con acido acetico. Della soluzione unitaria di $AgNO_3$, di cui 1 cmc. corrisponde a gr. 0.01 di NaCl, occorrono cmc. 4.35 per precipitare i cloruri esistenti in gr. 11.0454 di liquido ascitico, onde un % di 0.394.

Glucosio. — 10 cmc. di liquido del Fehling (= gr. 0.05 di glucosio) sono decolorati da cmc. 25.3 di liquido ascitico dealbuminato.

Albumina totale. — Gr. 20 di liquido riscaldati all'ebollizione previa acidificazione con acido acetico, dànno gr. 1.1519 di albumina. Detraendo il peso delle ceneri, determinato in gr. 0.0064, rimangono gr. 1.1455, da cui un % del 2.291.

Globulina. — La determinazione è stata eseguita col metodo Hofmeister-Pohl. 50 cmc. di liquido dànno luogo a gr. 0.7884 di globulina, da cui detratti gr. 0.0024 di ceneri, restano gr. 0.7860 di globulina pura corrispondenti a gm. 1.57 per 100 cmc. di liquido.

Albumina. — È calcolata per differenza detraendo la globulina dall'albumina totale.

Estratto etereo. — Le sostanze solubili in etere sono state determinate mediante il metodo indicato dall'Hoppe-Seyler (13). Gr. 50 di liquido dànno un residuo di gm. 0.0339, pari a gr. 0.678 per litro. Una parte del residuo etereo è stata utilizzata per la ricerca della colesterina, ricerca che è stata negativa tanto coll'esame microscopico, che colla reazione Liebermann-Burchard. Il resto è servito per la ricerca della lecitina che è stata del pari negativa.

Lecitina. — 50 cmc. di liquido sono stati trattati con un volume eguale di soluzione acquosa satura di solfato d'ammonio e tenuti nel termostato a 30-35° C. per 24 ore. Il precipitato raccolto su di un filtro è stato lavato con soluzione semisatura di solfato d'ammonio fino a scomparsa nel filtrato della reazione della albumina (acido acetico e ferrocianuro potassico), e quindi ripreso con 100 cmc. di acqua alcalinizzata con 5 cmc. di soluzione di $Na_2 CO_3$ al 20 %, ed avaporato a bagnomaria. Dopo ciò fusione del residuo con carbonato sodico e nitro, dissoluzione in acqua acidificata con HNO_3 ed evaporazione a secchezza a bagnomaria. Il residuo è stato ridisciolto in acqua e la soluzione dopo di essere stata neutralizzata con NH_3 è stata precipitata colla miscela magnesiaca (preparata col cloruro di magnesio) previa aggiunta di cloruro ammonico. Dopo 24 ore ho filtrato, ed il precipitato dopo un completo lavaggio con acqua ammoniacale è stato calcinato. Si sono ottenuti in tal modo gr. 0.0134 di $Mg_2 P_2 O_7$, ai quali corrispondono gr. 0.0971 di distearolecitina (gr. 1 di Mg_2P_2O7 = gr. 7.247 di distearolecitina). Ne risulta un rapporto di gr. 0.194 di lecitina per 100 cmc. di liquido.

Urea. — La determinazione è stata eseguita col metodo Salkowski (*Practicum*, 3 Auf., p. 137). Da 50 cmc. di liquido si sono ottenuti gr. 0.246 di nitrato d'urea, onde un % di 0.24.

Nucleoproteidi. — Per la ricerca dei nucleoproteidi ho seguìto il seguente procedimento. Si trattano 50 cmc. di liquido con un volume eguale di soluzione satura di solfato ammonico, ed il precipitato, dopo un lavaggio completo con una soluzione semisatura di solfato ammonico, si distacca dal filtro sotto l'azione di un getto d'acqua raccogliendolo in un becker. Evaporata l'acqua a bassa temperatura, il residuo ancor umido si sottopone all'azione del succo gastrico artificiale (50 cmc. di soluzione di HCl a 0.25 % + gr. 0.02 di pepsina Merck), e si lascia per 24 ore alla stufa a 37°. Il residuo non digerito è discretamente abbondante. Si filtra e si lava la parte indisciolta dapprima con acqua fino a scomparsa della reazione acida e poi con alcool bollente che la scioglie quasi tutta. Il residuo insolubile in alcool è lavato con etere e disseccato a 110° fino a costanza di peso (gr. 0.0054). Su di esso, che possiamo considerare come costituito da nucleina, si fa la ricerca del fosforo con risultato positivo.

***

Che nel caso surriferito si tratti di un'ascite pseudochilosa risulta in modo non dubbio tanto dall'esame microscopico, che da quello chimico. Il primo ci dice che i granuli sono in massima parte costituiti da una sostanza che non risponde ai caratteri del grasso, e che le gocciolette grassose, caratteristiche secondo il Quincke dell'ascite chilosa, sono assai scarse e non compaiono che dopo 24 ore dalla fuoriuscita del liquido. Questo fatto dimostra come le gocciole non siano preformate, ma che si originano dalla fusione di granuli grassosi posteriormente all'estrazione.

Ma più dell'esame microscopico valgono i saggi chimici, ed in special modo la determinazione del grasso. Questo per dar luogo ad un'emulsione capace di rendere un liquido lattiginoso non dev'essere inferiore a gr. 0.9 % (Bargebuhr). Nel nostro caso, invece, l'estratto etereo è appena gr. 0.068 %, quantità tenuissima, la quale pur ammettendo che sia costituita per intero da grassi neutri, è sempre più di 13 volte minore di quella necessaria per rendere un liquido lattescente. Inoltre, quando la lattescenza dipendesse da un'emulsione grassosa, dovrebbe scomparire per effetto dell'azione dell'etere, così come scompare allorchè si ha da fare con liquidi chilosi.

Col liquido in esame ciò non succede, e nè l'etere, nè gli altri solventi dei grassi valgono, non che a chiarificarlo completamente, ad attenuarne in modo sensibile l'opacità.

Contro la natura chiliforme dell'ascite da me studiato deporrebbe soltanto la presenza dello zucchero, creduto dal Senator esclusivo dei liquidi puramente chilosi. Ma se lo zucchero è un componente costante di questi liquidi, non di rado (circa un terzo dei casi) è stato riscontrato in liquidi sicuramente pseudochilosi, per modo che la sua importanza è assai minore di quella attribuitagli dal Senator, e mentre la sua assenza può fare escludere che un liquido sia chiloso, non vale la sua presenza, in opposizione a tutti gli altri caratteri, a negare che si tratti di un liquido pseudochiloso.

Assodata così la natura chiliforme dell'ascite in esame, resta a dir qualche cosa della patogenesi e quindi del suo valore semeiologico. Essa si accompagna con i più svariati processi patologici degli organi addominali, dei quali alcuni di natura neoplastica, altri di natura infiammativa, senza dire dei casi in cui è in rapporto con affezioni cardiache o pericardiali. A volte sono processi peritoneali: tubercolosi, neoplasie. A volte epatici: cirrosi, sifilide; e così via via, tumori dell'intestino, tumori del pancreas o dell'ovaio, nefriti, ecc. Lesioni svariatissime per sede e per natura, e quel ch'è più, che non differiscono in nulla da quelle che in tanti e tanti altri casi, o decorrono senza versamenti o dànno luogo a versamenti di tutt'altra specie. A che dunque si deve se lo stesso processo talora dà origine ad un'ascite ordinaria, tal'altra ad un'ascite chiliforme? In qesta domanda è tutto il nocciolo della questione; domanda semplice e legittima alla quale finora, pur dopo tanti studi, non è stato possibile dare una risposta adeguata.

Il fatto però che la lattescenza si può verificare indipendentemente da qualsiasi lesione peritoneale o vasale, e quindi fuori di ogni alterazione delle membrane filtranti, rende più che plausibile il sospetto che la causa debba risiedere in una alterata crasi del sangue. Sia comunque, data la molteplicità dei processi dai quali può essere determinata, il suo valore diagnostico è pressochè nullo, ed il suo studio, più che un'importanza clinica, ha un'importanza chimica, che se interessa la scienza non arreca nessun vantaggio alla pratica.

Quanto alla causa della lattescenza i pareri degli osservatori sono discordi, e

mentre per l'Hammarsten (14) seguito da Gourand e Corset (15) essa è da ricercarsi nella presenza di una sostanza mucosa, per il Quincke è data da una nucleo-albumina, e per altri [Poljakoff (l. c.)] dai prodotti della metamorfosi regressiva delle sostanze proteiche. Ma l'opinione che gode maggior credito e che ha dalla sua la maggior copia di osservazioni è quella sostenuta dal Bernert (l. c.), dallo Strauss (16) e da altri, secondo i quali l'intorbidamento è causato da un composto speciale non ancora ben caratterizzato tra la lecitina e l'albumina.

Anche nel mio caso la lecitina è relativamente abbondante, e mentre precipita coi sali neutri insieme alla globulina, non è estratta dall'etere, come avverrebbe se fosse allo stato libero. Sembra quindi assai probabile che essa non sia fissata alla globulina meccanicamente, ma che sia combinata con essa sotto forma di un composto poco stabile, insolubile in etere, solubile nell'alcool bollente.

D'altra parte la sostanza mucosa che nei casi di Hammarsten, Gourand e Corset era abbondantissima, nel mio è così poca che niente, e quanto alle nucleo-albumine non vi è nessuna reazione che ne dimostri l'esistenza.

Sicchè nel mio caso la spiegazione che s'accorda meglio coi dati analitici è quella che attribuisce la causa dell'intorbidamento ad una combinazione tra lecitina e globulina. Il fatto poi che la globulina precipita in massima parte coll'aggiunzione di soluzione satura di solfato ammonico nel rapporto di un mezzo volume di essa per un volume di liquido, dimostra che delle due globuline, l'eu e la para, è la prima che predomina ed è quella alla quale la lecitina è combinata.

Però, per essere questa combinazione la causa più frequente della lattescenza, non è con ciò detto che debba essere la sola, e che non ve ne siano o possano essere delle altre. Trattandosi di un liquido con patogenesi così oscura e di composizione tutt'altro che costante, può ben darsi che i fattori determinanti della lattescenza variino da caso a caso, ciò che spiegherebbe nel modo più semplice e naturale la variabilità dei risultati analitici e la diversità dei giudizi emessi su tale questione.

Come e perchè si formi questo composto tra globulina e lecitina non è facile spiegare, come non è facile dire se questa combinazione accada nel sangue ovvero nella cavità peritoneale. È noto come la lecitina si trovi normalmente, in maggiore o minore quantità, nel sangue, e ciò tanto nel siero, che nei globuli [Iscovesco (17)], ed è anche nota la sua tendenza di dare colle sostanze albuminoidi dei composti labili detti dal Liebermann (18) lecitalbumine. Nel rosso d'uovo difatti, che ne contiene quantità notevoli, essa è legata alla vitellina, allo stesso modo come nella mucosa gastrica, nel fegato, nei polmoni e nel latte è combinata con albuminoidi diversi. Nelle condizioni ordinarie la lecitina si trova nel sangue allo stato libero; però non è ben noto se in condizioni speciali, come son quelle che si accompagnano all'ascite pseudochilosa, essa, o perchè sia aumentata, o per altre ragioni non possa entrare in combinazione colle albumine del siero per dar luogo a dei composti speciali, analoghi alla lecito-vitellina dianzi nominata.

L'ipotesi messa avanti dal Renon (19) e dal Gerhartz (20) che l'intorbidamento sia dovuto alla degenerazione ed alla desintegrazione delle cellule sospese nel liquido, e che quindi la lecitina sia di origine cellulare non regge, chè le cellule in esso contenute non sono nè più numerose, nè più alterate di quelle che si trovano nelle asciti comuni, e la lecitina in esse contenuta è troppo scarsa per poter spiegare quella relativamente considerevole riscontrata nel mio, come in casi consimili.

Un'altra questione che si connette con questa forma di ascite e che merita di

essere, sia pur brevemente, discussa, è quella di stabilire se il liquido sia da considerarsi come un essudato o come un transudato. I limiti che dividono queste due categorie di versamenti non sono nè così decisi, nè così costanti, da rendere sempre facile e sicura la distinzione. Il criterio della coagulabilità, se vale per i casi estremi, non vale per quelli intermedi, in cui, come nel nostro, il coagulo esiste, ma è piccolo e non supera quello che può trovarsi, ed è stato osservato, nei semplici transudati.

Un criterio più sicuro, al quale nella pratica si ricorre più volentieri, è dato dal tasso d'albumina, e conseguentemente, dalla densità. Però, neppur esso è assoluto, e date le divergenze che esistono tra gli autori nello stabilire i limiti tra le due specie di liquidi, non sempre può invocarsi per decidere con sicurezza in un senso o nell'altro. Così, per esempio, mentre il Reuss (21) dà come limite massimo dell'albumina nei transudati peritoneali il 2 %, per il Bernheim (22) questa cifra si deve elevare al 3.45 %; cosicchè, un liquido che come il nostro ha una percentuale del 2.29, è già un essudato secondo il primo, mentre secondo l'altro è ancor da comprendere nella categoria dei transudati.

Un carattere differenziale di maggior valore per decidere sulla natura dei versamenti, è costituito dal rapporto che passa tra l'albumina e la globulina. È noto che la globulina è meno diffusibile dell'albumina, per modo che la sua presenza in un versamento è indice di una maggiore permeabilità e quindi di una più grave alterazione della membrana permeabile.

Il Bechhold (23-24) spiega il fatto ammettendo che esiste un rapporto tra la grandezza dei pori della membrana e quella dei granuli della soluzione colloidale, granuli che avrebbero dimensioni differenti nei differenti colloidi. Comunque sia, l'esperienza insegna che la globulina è relativamente assai più abbondante negli essudati, che nei transudati, e negli essudati pleurici la sua quantità può raggiungere, e talvolta anche superare, quella della serina. Nel nostro caso la globulina non solo abbonda, ma prevale sull'albumina, in modo da aversi un rapporto di 2.18 a 1. Questo fatto che è in opposizione colla legge della diffusione sopra ricordata, è tutt'altro che eccezionale, giacchè si è verificato nel terzo circa dei casi di ascite chilosa finora studiati, senza che si possa trovare un nesso causale tra esso e la malattia da cui l'ascite dipende.

Alla presenza della globulina si collega la riuscita della reazione di Rivalta. Questa reazione senza essere esclusiva degli essudati, è certo tra le più sicure e forse la più pratica di quante siano state proposte per differenziare i versamenti infiammatori, da quelli da stasi. Nel nostro caso la reazione non solo è positiva, ma, cosa notevole, oltre che verificarsi con una soluzione di acido acetico, come vuole il Rivalta, o di acido cloridrico come ha notato il Lautier (25), si verifica anche in presenza di altri acidi minerali (H_2SO_4, HNO_3), non meno che con soluzioni leggermente alcaline, e, valga per tutto, *con semplice acqua distillata.* Questo fatto che, se ho riscontrato bene nella letteratura, è nuovo, tiene manifestamente alla quantità davvero eccezionale di globulina contenuta nel liquido da me studiato. Sicchè la reazione del Rivalta non è da considerarsi altrimenti che come una reazione della globulina e costituisce un mezzo diagnostico di gran valore per distinguere gli essudati dai transudati. Ma che neppur essa sia infallibile è provato, tra l'altro, dall'esame del liquido da me studiato, i cui caratteri se non autorizzano a farlo considerare come un transudato puro, non depongono certo per un essudato tipico, come la reazione vorrebbe.

La stessa indeterminatezza di caratteri, e quindi la stessa difficoltà di classifi-

cazione si riscontrano nella maggior parte dei liquidi pseudochilosi finora studiati. Di essi son pochi quelli il cui peso specifico basso, non meno delle altre proprietà, li fa assegnare senz'altro alla categoria dei transudati, mentre i più, la cui densità è compresa tra 1012 e 1025, hanno caratteri indecisi, e non si prestano ad essere sicuramente classificati.

Quanto al grasso che si trova nei liquidi chiliformi, il Bernert opina che sia dovuto alla degenerazione degli elementi cellulari in esso contenuti; opinione che ha un valido appoggio nel fatto, anche da me constatato, della presenza di granulazioni grassose nelle cellule endoteliali del sedimento. Ma se si rifletta alla scarsezza degli elementi cellulari di questa sorta di liquidi, non si può non essere sorpresi della sproporzione esistente tra il loro numero e la quantità di grasso constatata.

Questa sproporzione non è molto sensibile nel mio caso in cui il grasso è relativamente scarso, ma in altri in cui raggiunge un tasso relativamente elevato, gr. 3.25 $^{o}/_{oo}$ secondo Micheli e Mattirolo, e gr. 3.85 secondo Bernert, è così rilevante che non si può conciliare colla spiegazione del Bernert. Se poi si tratti di una vera degenerazione grassa, nel senso anatomo-patologico, ovvero di una infiltrazione grassosa, come vorrebbero gli studi recenti di Athanasiu (26) e d'altri, è per noi indifferente, essendone identico l'effetto relativamente al grasso libero contenuto nel liquido.

***

Completato, come meglio ho potuto, lo studio dell'ascite in rapporto alla costituzione, alla genesi ed al significato diagnostico, non mi resta prima di concludere che di toccar brevemente dei punti più importanti della forma clinica.

Le localizzazioni della malattia nel caso da me trattato, quali si deducono dal decorso e dai caratteri semiologici, sono tre: fegato, polmoni e fossa iliaca di sinistra. Di queste tre localizzazioni solo le due prime furono persistenti e si accompagnarono con alterazioni anatomiche e funzionali dei rispettivi organi, mentre l'ultima dette luogo a manifestazioni transitorie, accadute fuori del tempo in cui l'ammalato stette sotto la nostra osservazione. Però, per quanto i dati relativi a quest'ultima siano soltanto anamnestici, è possibile di dedurne, con un certo fondamento, un giudizio diagnostico.

Le crisi addominali si esplicarono essenzialmente con tre sintomi: dolore, eccitamento al vomito, tumefazione locale, e si rinnovarono nel breve periodo di venti giorni non meno di sette od otto volte. Il fatto che queste crisi furono transitorie, e che la tumefazione, all'entrata dell'infermo in Clinica, cioè dopo due o tre giorni dall'ultimo accesso, era scomparsa senza lasciare la benchè menoma traccia rilevabile coll'osservazione diretta, induce a credere che fossero causate da un incaglio fecale localizzato nella parte bassa del colon discendente. Esse quindi costituiscono una manifestazione morbosa la cui importanza è affatto secondaria e non si può estendere alle cause determinanti dell'ascite.

Quanto al fegato, i caratteri semiologici, l'età dell'infermo e il decorso della malattia parlano concordemente a favore di un processo neoplastico d'indole maligna. Questa diagnosi riceve un valido appoggio dall'esistenza della lesione pulmonare, la quale in nessun altro modo si potrebbe spiegare meglio che ammettendo che si tratti di una riproduzione metastatica. Il fatto che la sede di questa metastasi non è delle più comuni, non è una ragione sufficiente per escludere che sia tale, quando concorrono a farla ammettere tutti gli altri caratteri.

Di quale specie di neoplasia si tratti non è facile dire con sicurezza. L'ingran-

dimento in massa dell'organo, la regolarità del contorno, la consistenza dura e la superficie liscia inducono ad ammettere che sia stata una forma infiltrativa diffusa analoga a quella che va sotto il nome di cancro-cirrosi. Se la proliferazione epiteliale sia partita dalle cellule dell'acino, ovvero da quelle dei dotti biliari, e quindi se sia stato un carcinoma puro e semplice ovvero un adeno-carcinoma, in base ai soli dati semiologici non si può nè affermare nè negare. Il fatto però della mancanza dell'itterizia si concilia assai meglio coll'ipotesi che si sia trattato della forma acinosa piuttosto che di quella biliare, la quale più facilmente della prima mena alla stasi e quindi al riassorbimento della bile.

Questo concetto diagnostico è il solo che emani logicamente dai fatti e che dia ragione tanto dei sintomi, che del decorso e dell'esito della malattia. Esso riporta ad una causa unica tutte le manifestazioni morbose e facilita la comprensione del caso altrimenti inesplicabile. Solo l'ascite per la sua natura lattescente s'intende e si spiega poco; ma questa deficienza non è speciale di questo caso, ma è comune a tutti quelli osservati e studiati per l'addietro, compresi quelli i quali furono seguiti dall'autopsia.

Volendo tirar le somme dai dati e dai ragionamenti sopra esposti, si può venire alle seguenti conclusioni:

1. Il caso da me studiato è un caso tipico di ascite pseudochilosa dovuta ad un tumore del fegato probabilmente di natura carcinomatosa.

2. La causa dell'intorbidamento è da ricercarsi nella presenza di un composto risultante dall'unione della globulina (in gran parte euglobulina) colla lecitina.

3. È notevole la prevalenza della globulina sull'albumina (2.18:1), ciò che spiega come la reazione di Rivalta si verifichi oltre che con soluzioni leggermente acide, con soluzioni leggermente alcaline e con semplice acqua distillata.

3. Malgrado che la reazione di Rivalta sia positiva, i suoi caratteri al pari di quelli della maggior parte di liquidi consimili, sono intermedi tra quelli degli essudati e quelli dei transudati.

BIBLIOGRAFIA.

1. Quincke H. *Ueber fetthaltige Transudate, Hydrops chylosus und Hydrops adiposus.* Deutsches Arch. f. klin. Med., 1875, Bd. 16, H. 2, p. 121.
2. Micheli F. e Mattirolo G. *Beitrag zur Kenntnis der pseudochylösen Ascitesformen.* Wien. klin. Woch., 1900, Bd. 13, p. 56-59.
3. Id. Id. *Sui versamenti lattescenti non adiposi.* Gazz. degli Ospedali, 1901.
4. Ascoli *Sui versamenti lattescenti non adiposi.* Clinica Medica, 1900.
5. Ascoli e Soleri. *Ueber die Bedeutung des Lecithins in den pseudochylösen Ergüssen.* Bollett. dell'Accademia medica di Genova, 16. V. Maly's Jahresber., 1902, Bd. 31, p. 836.
6. Bernert R. *Ueber milchige nicht fetthaltige Ergüsse.* Arch. exp. Path., 1903, Bd. 49, p. 32.
7. Poljakoff W. *Zur Pathogenese des pseudochylösen Ascites.* Fortsch. d. Med., 1903, Bd. 21, p. 1081.
8. Bargebuhr A. *Ueber Ascites chylosus und chyliformis.* Deutsches Arch f. klin. Med., 1893, Bd. 51, p. 161.
9. Moritz F. *Ueber den durch Essigsäure fällbaren Eiweisskörper in Exsudaten.* Münch. med. Woch., 1902, Bd. 49, p. 1748.
10. Rivalta. *Sulla diagnosi differenziale tra essudati e transudati mediante la prova dell'acido acetico diluitissimo.* Policlinico, Sez. med., 1905, vol. 12. p. 437.
11. Nakayama M. *Ueber eine Modification der Huppertschen Gallenfarbstoffreaction* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1902, Bd. 36, p. 398.
12. Hohlweg und Meyer. *Beitr. z. chem. Physiol. u. Path.*, 1908, Bd. 2, p. 38. Citato da Hoppe-Seyler-Thierfelder in *Hand. d. physiol. und pathol. Chemie,* 8. Aufl., p. 648.

13. HOPPE-SEYLER und THIERFELDER. *Handbuch der chemische Analyse*, 8. Auflage, p. 660.
14. HAMMARSTEN. *Ueber das Vorkommen von Mukoidsubstanz in Ascitesflüssigkeiten*. Zeitsch. f. physiol. Chem., Bd. 15.
15. GOURAND e CORSET. *Ascite lactescente par mucine*. Soc. biol., 1906, vol. 60, p. 23. Citato in Bioch. Centralbl., 1906, Bd. 5, p. 56.
16. STRAUSS H. *Zur Entstehung und Beschaffenheit milchänlicher pseudochylöser Ergüsse*. Charité Ann., 1903, Bd. 27, p. 217. Citato in Bioch. Centralblatt, 1903, Bd. 1, p. 437.
17. ISCOVESCO H *Les lipoïdes du sang*. Journal de physiol., 1908, p. 1041.
18. LIEBERMANN L. *Neue Untersuchungen über das Lecithalbumin*. Pflüg. Arch., Bd. 54, p. 573.
19. RENON M. *Ascite et pleurisie opalescentes avec réaction myéloïde du sang chez un cardiaque*. Soc méd. des Hôpitaux, 1906, 16 23 mars. Citato in Semaine médicale, 1906, p. 150.
20. GERHARTZ H. *Chemie der Transsudate und Exsudate*. Vedi *Handbuch der Thierchemie des Menschen und der Thiere*, 1909, Bd. 2, p. 137.
21. REUSS A. *Das Verhältniss des specifischen Gewichts zum Eiweissgehalt in serösen Flussigkeiten*. Deutsches Arch. klin. Med., 1881, Bd. 28, p. 317.
22. BERNHEIM, *Beiträge zur Chemie der Exsudate und Transsudate*. Virchow's Arch., 1893, Bd. 131, p. 274-303.
23. BECHHOLD M. *Ultrafiltration*. Bioch. Zeitschr., 1906, Bd. 6, p. 379 408.
24. ID. *Kolloidstudien und Filtrationsmethoden*. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1907, Bd. 60, p. 257-318.
25. LAUTIER. *La réaction de Rivalta*. Soc. Biol., 1909, vol. 67, p. 827. Citato in Bioch. Centralbl., 1910, Bd. 9, p 820.
26. ATHANASIU J. *Die Erzeugung von Fett im thierischen Körper unter dem Einfluss von Phosphor*. Pflüg. Arch., 1899, Bd. 74, p. 511.
27. SAINTON. *Un cas d'ascite lactescenteno nc hyleuse*. Gaz. hebd. de méd. et de chir., 1897.
28. CECONI A. *Sopra un caso di ascite torbida lattescente adiposa*. Riforma Medica, 1897, vol. 1, p. 664.
29. SENATOR H. *Ueber Chylurie und chylösen Ascites*. Charité Annalen, Bd. 10. Citato da BERNERT.
30. ID. *Ascites chylosus und Chylothorax duplex*. Charité Annalen, Bd. 20. Citato da SOMMER.
31. REUSS A. *Beiträge zur klinischen Beurtheilung von Exsudaten und Transsudaten*. Deut. Arch. f. klin. Med , 1879, Bd. 24, p. 583.
32. GROSS A. *Ein Beitrag zur Kenntnis der Pseudochylösen Ergüsse*. Arch. exp. Path., 1900, Bd. 44, p. 179.
33. ACHARD M. e LAUBRY M *Ascite lattescente et cirrose atrophique*. Soc. méd. des Hôp. de Paris. Séance 21 mars 1902. Citato in Semaine méd., 1902, n. 13, p. 105.
34. MASSE M. *Zur Lehre vom milchigen Ascites*. Intern. Beitr. z. inn. Med., E. von Leyden gewidmet. 1902, Bd. 2. p. 299.
35. CHRISTEN TH. *Zur Lehre vom milchigen Aszites*. Centralblatt f. innere Med., 1903, Bd. 7, p. 181.
36. JOACHIM J. *Ueber die Ursache der Trübung in milchigen Ascitesflüssigkeiten*. Münch. med. Woch., 1903, Bd. 50, 1915.
37. WOLFF H. *Ueber einen milchweissen Ascites bei Carcin*. Hofmeister's Beitr., 1904, Bd. 5, p. 208. Citato in Bioch. Centralb., 1904, Bd. 2, p. 371.
38. LANDOLFI H. *Un caso non comune di versamento peritoneale*. Gazz. Osp . 1904, p. 1087.
39. LANDOLFI M. *Contributo alla diagnosi differenziale tra essudati e transudati*. Rivista critica di Clin. med., 1906, n. 42.
40. CORSELLI e FRISCO. *Le asciti lattee e la loro patogenesi*. Rif. med , 1906, vol. 4, p. 630.
41. CHRISTEN T. *Untersuchungen über Ascites und Liquor Pericardii*. Centralbl. f. inn. Med., 1906. Riferito in Bioch. Centralbl., 1906, Bd. 4, p. 21.
42. SOMMER. *Ueber Hydrops chylosus und chyliformis*. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1906, Bd. 87, p. 87.
43. MASING *Milchähnlicher Ascites*. Petersb. med. Woch., 1907, n. 24. Citato in Deuts. med. Woch., 1907, n. 29, p. 1188.
44. ROSENFELD. *Ascites pseudochylosus mit Cholestearin und Lecithin*. Aertzlicher Verein in Stuttgart. Vedi: Deutsche med. Woch., 1908, n. 38, 1654.
45. GUILLAUMIN A. *Examen d'un liquide de ponction péritonéale*. Journal de pharm. et de chim., 1909. vol. 29, p. 283. Riferito in Bioch. Centralbl., 1909, Bd. 8, p 582.
46. HAUSHALTER P. *Opalescence d'épanchements pleuraux et peritonéaux*. etc. Soc. Biol., 1910, vol. 68, p. 350.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XVIII Roma, agosto 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

MANICOMIO DI ROMA

diretto dal Prof. G. MINGAZZINI

Osservazioni cliniche ed anatomopatologiche sopra un caso di duplice tumore dell'encefalo

per il dott. F. COSTANTINI

assistente nel manicomio ed aiuto medico negli ospedali.

La sintomatologia dei tumori cerebrali per il suo grande polimorfismo non è ancora bene determinata; sono anzi qui, forse, più che in ogni altro campo della neuropatologia gli errori di diagnosi commessi anche dai clinici più illustri ed esperti. Non sarà quindi opera del tutto vana se alle osservazioni, che ogni giorno vengono rese note al fine di rischiarare e di completare questo importante capitolo della patologia nervosa, io aggiungerò un caso, piuttosto complesso, che mi è stato possibile di seguire per lungo tempo, fino all'autopsia.

Anamnesi. — D... F..., di anni 39, da Canino, agricoltore.
Il padre morì di polmonite. La madre morì per emorragia *post partum.*
Non risulta ereditarietà neuro-psicopatica. Il soggetto è nato a termine, ed ha avuto sviluppo fisico e psichico normale. Ha fatto sempre l'agricoltore ed ha la-

vorato indefessamente. Non era bevitore abituale; ma non di rado beveva perfino 3-4 litri di vino; l'alcool veniva da lui ben tollerato. Non sembra abbia mai contratto infezioni celtiche. È stato soldato di artiglieria di campagna per due anni.

Dopo qualche anno ha sposato ed ha avuto dalla moglie sette figli, dei quali cinque viventi e sani, due morti in tenera età con fenomeni convulsivi; nessuno aborto.

Si irritava con facilità, ma tornava ben presto alla calma; era di umore abitualmente allegro; affezionato alla famiglia. Nel 1898, dopo un grande disordine nel mangiare e nel bere, fu colpito da una serie di accessi convulsivi tonico-clonici a carattere epilettoide Il giorno dopo si manifestarono i sintomi di una polmonite che ebbe decorso regolare. Dopo questo attacco seguitò a bere smoderatamente di tanto in tanto vino e non di rado anche liquori. Nello stesso tempo andava perdendo la sua energia abituale; lavorava di meno; era più irritabile. Dopo tre anni (1901) ebbe un nuovo attacco epilettoide identico al primo; sembra che non avesse in quel giorno abusato di alcool; rimase a letto per qualche giorno molto spossato, un po' sbalordito. L'anno seguente (1902) soffrì di un terzo attacco simile ai primi due.

Da quest'epoca gli accessi si fecero più frequenti, venivano ogni 5-6 mesi e negli ultimi 4 o 5 anni ogni mese od ogni 15 giorni, e spesso di notte. Agli accessi più leggeri di tanto in tanto se ne alternavano altri più gravi e di più lunga durata; all'accesso seguiva sempre uno spossamento che durava anche parecchi giorni, un senso di stordimento, cefalea, senso di confusione e di vertigine. Non si sono manifestati mai accessi unilaterizzati. Da cinque anni (1905) sono pure cominciati disturbi della memoria; il paziente raccontava dei fatti realmente avvenuti ma infarciti di errori riguardo all'epoca; nello stesso tempo notò, che toccando un oggetto con la mano destra aveva l'impressione di palparlo di una grandezza due o tre volte la normale. A Roma fu visitato da un neuropatologo che gli ordinò del bromuro e una cura elettrica; e gli proibì il vino. Fece la cura per vario tempo, ma senza giovamento; poi, dopo qualche tempo, tornò a bere 1-2 litri di vino al giorno. Queste condizioni sono rimaste presso a poco invariate fino al 1910 ed è d'allora che si iniziò la malattia attuale. Da quest'epoca il paziente cominciò ad accusare senso di calore alla bocca e allo stomaco, spesso dolore di ventre e forte stitichezza. Cominciò a camminare molto male, con grande incertezza, quasi traballando, tanto che bisognava sorreggerlo. Si lamentava di cefalea continua; anche i disturbi psichici si andavano aggravando; il soggetto parlava sconnessamente; diceva che vicino a lui era della gente morta, che la Madonna andava a trovarlo, ecc. I parenti dallo stesso tempo si accorsero che il paziente aveva l'occhio sinistro deviato. Intanto si era aggiunto anche il vomito; la vista e l'udito si andavano indebolendo; si erano manifestati disturbi della parola, di cui non si può precisare la natura.

Ai primi di maggio 1910 fu ricoverato per tali disturbi al Policlinico. Da questo ospedale fu trasferito nel giugno al Manicomio, perchè il paziente « dava segni manifesti di alienazione mentale, alzandosi nudo dal letto, cercando di gettarsi addosso alle donne che visitavano la corsia, talora rifiutando il cibo per giorni interi ».

Status. 21 aprile 1910. — Costituzione scheletrica regolare. Condizioni generali di nutrizione buone. Masse muscolari bene sviluppate. Cute e mucose ben sanguificate. Polso 68, ritmico, pressione normale. Esame degli organi toracici e addominali negativo. Urine non contenenti albumina o zucchero. Peso kg. 65.700.

Sistema nervoso. — Lieve esoftalmo bilaterale. Nello stato di riposo i globi oculari hanno una lieve tendenza a rotare verso l'interno, specialmente il destro. La palpebra superiore sinistra è leggermente abbassata. Spesso si nota uno spasmo clonico della medesima. Il paziente non riesce talora a portare completamente l'occhio destro all'esterno. Il sopracciglio di sinistra è abbassato; però non si notano differenze apprezzabili nella costrizione della rima delle palpebre dei due lati. La plica nasolabiale destra appare spianata; nell'atto di mostrare i denti la

metà destra della faccia si muove poco. Il paziente per altro riesce a fischiare bene, ad atteggiare la bocca al bacio. La lingua è protrusa incompletamente, ma non è deviata; è mossa abbastanza bene in ogni direzione ed è animata da continui tremori fibrillari. Non esistono disartrie nè voce egofonica; la deglutizione si compie bene.

Il paziente non tende a deviare la testa nè a destra nè a manca; la può muovere bene in tutti i sensi ed in tutte le direzioni. Nei movimenti passivi della medesima non si riscontra resistenza abnorme.

Arti superiori. — Gli arti superiori non mostrano speciali atteggiamenti nè disturbi trofici. Nei movimenti passivi si riscontra a destra una resistenza maggiore della norma. Il malato esegue bene tutti i movimenti dei singoli segmenti sia a destra che a sinistra, però a destra con maggior lentezza che a sinistra. La forza muscolare non è sensibilmente diminuita in nessuno dei due lati, però non è facile giudicare se vi sia una lieve diminuzione a destra.

Arti inferiori. — Neanche questi presentano atteggiamenti speciali o disturbi trofici. I movimenti passivi oppongono maggiore resistenza a destra che a sinistra; sollevando ambedue gli arti passivamente e lasciandoli a sè medesimi, si nota che il destro si abbassa prima del sinistro. I movimenti attivi, sebbene siano possibili tutti da ambedue i lati, si compiono a destra con minore energia che a sinistra.

Il paziente cammina con il tronco teso e leggermente inclinato all'indietro, con incertezza, e battendo il calcagno. Nel fermarsi bruscamente oscilla alquanto in senso laterale. La deambulazione per altro si compie sempre in linea retta e non esiste alcuna tendenza a deviare a sinistra o a destra.

Riflessi. — Vivacissimi da ambo i lati i rotulei, a destra più che a sinistra; idem gli achillei; a destra si provoca facilmente anche il clono del piede. I riflessi tendinei superiori non molto pronti ed uguali da ambo i lati. Gli epi-meso- ed ipogastrici vivaci solamente a destra. Mancanti i cremasterici. Alluce plantare da ambedue i lati. Pupille uguali, di media grandezza, reagenti prontamente alla luce; la destra meglio della sinistra; poco pronta la reazione all'accomodazione.

La sensibilità tattile, dolorifica e termica è normale.

Al tatto gli oggetti vengono bene riconosciuti nei loro attributi fisici. Conservato è pure bene il senso di posizione delle membra. Non riesce dolorosa la compressione dei nervi spinali; solo un poco dolorosa, tra i nervi cranici, è quella del sopraorbitale di ambedue i lati. La percussione cranica è più dolorosa a sinistra che a destra specie in corrispondenza del margine inferiore della bozza parietale; anteriormente la cranio-percussione è più dolorosa in corrispondenza della regione fronto-parietale destra.

Visus. — Con l'occhio destro ad una distanza di circa 4 metri il paziente riesce a contare le dita, col sinistro a 3 metri di distanza non vi riesce più. Impossibile riesce l'esame del campo visivo. Esame oftalmoscopico: papilla da stasi bilaterale.

È difficile poter giudicare esattamente dell'acutezza acustica; il paziente dice costantemente di udire meglio a sinistra che a destra; l'udito però è ridotto da ambedue i lati.

Gli odori e i sapori vengono bene percepiti nei loro attributi.

Esame del linguaggio.

Comandi:

D.	R.
Come ti chiami?	Dormi.
Chiudi gli occhi.	Esegue il comando.
Apri la bocca.	Esegue.
Apri gli occhi.	Non esegue.
Alza le braccia.	Esegue il comando con una certa lentezza.

Alza la gamba destra.	Esegue.
Alza la gamba sinistra.	Esegue.
Toccati la punta del naso con la mano destra.	Non esegue.
Alzati sul letto.	Non esegue.

Il paziente dunque non comprende sempre i comandi sia pure elementari.

Ripetizione delle parole:

D.	R.
mano	mano
fazzoletto	fazzoletto
chiave	fave
occhiali	chiovate
trombetta	trombetta
calamaro	chiovacaro
penna	penna
manichetto	lavoretto

Esistono dunque parafasie nella ripetizione.

Gli si mostrano diversi oggetti:

D.	
fazzoletto	fazzoletto
martello	non lo so
cappello	farzolato
penna	apis
cappello	fojello
chiave	chiave
spazzola	spazzola
scarpa	scarpa
forbici	fortini
calamaio	fovalaro

Dal che si deduce che esiste anche parafasia spontanea e qualche volta *amnesia nominum*.

Invitando il paziente a raccontare i suoi mali e come passa la giornata dice: « Che ho da racconta, quì me dole se farebbe tutto il giorno così con grave rammarico; ho appetito, mi va pure da dormire; non fo niente; tanto dolore ».

Dal complesso dell'esame del linguaggio risulta dunque che il paziente è affettto da parziale afasia acustica (comprensione delle domande spesso difettosa, parafasie spontanee e alla ripetizione).

Impossibile è l'esame della lettura e della scrittura perchè il paziente afferma ripetutamente di non vederci.

Puntura lombare. — Si estraggono circa 15 cmc. di liquido limpido che fuoriesce senza aumento di pressione. Citodiagnosi negativa (solo 1 linfocita per mmc.).

Prova di Wassermann debolmente positiva pel sangue, negativa per il liquido cefalo-rachidiano.

Esame psichico. — Domina in genere nel soggetto l'apatia; egli se ne sta tutto il giorno in letto, oppure seduto in giardino senza far parola, con la fisonomia

stupida, indifferente, talora leggermente euforica. Non si preoccupa affatto di quel che avviene attorno a lui; solo talvolta manifesta il desiderio di essere mandato a casa. Non è raro però che sia preso da una lieve smania ed allora mette in disordine il letto o cerca di scendere dal medesimo e di andare in giro per la corsia. Ben mantenute sono le tendenze in rapporto alla soddisfazione dei bisogni fisiologici; da notare anzi che il paziente mangia abbondantemente e non si sente mai sazio.

Data l'afasia acustica dalla quale il paziente è affetto, non è possibile saggiare i suoi poteri mentali. Sembra peraltro che egli non abbia una chiara coscienza del luogo, e della sua malattia. Nel complesso tutto il comportamento del paziente, la facies, l'apatia abituale, e così via, denotano in lui uno stato di grave ottundimento intellettuale.

Il 1° luglio vengono iniziate delle iniezioni ipodermiche di $HgCl^2$ (1 centigm. *pro die*) e la somministrazione di KJ (1 gm. al giorno che gradualmente, ma rapidamente, viene elevato a 4 gm.).

Status. 13 agosto 1910. — Malgrado la cura specifica, iniziata il 1° luglio e continuata ininterrottamente l'infermo ha peggiorato. Frequenti sono gli attacchi epilettiformi, ma di breve durata. Il 6 agosto è stato notato un attacco a tipo jacksoniano, cominciato senza grido: prima è stato colpito da scosse cloniche il facciale destro, alle quali hanno seguìto scosse cloniche degli arti dello stesso lato, contemporaneamente il capo e il tronco hanno rotato verso destra: le scosse hanno durato in tutto 1-2 minuti. Si sono avute cianosi e bava dalla bocca.

L'andatura è anche peggiorata; l'infermo cammina barcollando e non di rado cade. Egli si lagna di cefalea intensa che non gli dà un momento di tregua, di vertigine e di non vederci quasi più affatto. L'ottundimento intellettuale è aumentato: il paziente passa il giorno in completa apatia; non si occupa di nulla e rimane completamente estraneo a ciò che accade intorno a lui. Spesso soddisfa ai suoi bisogni corporali dovunque si trova. Talora è preso da lieve agitazione e allora cerca di andare in giro senza scopo non curandosi del pericolo di cadere con estrema facilità; se è in letto, smania e cerca di scendere. Qualche volta si sono avute anche pallide idee deliranti di veneficio; così non di rado ha dichiarato di non volere più medicine, perchè veleni.

Talvolta invece si hanno dei periodi nei quali dorme lungamente per giornate intere. Spicca la bulimia; il paziente grida continuamente di aver fame e più cibo gli si appresta, più ne vorrebbe, non sentendosi mai sazio. Il peso del corpo è aumentato (da kg. 65. 700 che era all'ingresso, è salito a kg. 69).

All'esame obbiettivo si nota: l'oculomozione rivela gli stessi disturbi notati nell'ultimo diario: a destra paresi del VI (*strabismus convergens dexter*); a sinistra paresi del *levator* (ptosi); non si nota più *nictitatio* sinistra Non si riesce a constatare se esista una paresi a carico del VII. La lingua nel cavo orale tende a deviare a sinistra ed è animata da scosse fibrillari. Quando viene protrusa, tende sempre a deviare a sinistra. Il paziente riesce bene ad aprire e chiudere la bocca. Deglutizione normale. Non si notano speciali attitudini della testa; nè questa presenta alcuna resistenza ai movimenti passivi.

Gli arti superiori e inferiori non presentano speciali atteggiamenti; quelli di destra oppongono ai movimenti passivi una maggiore resistenza di quelli di sinistra. Non si può dare un giudizio sulla capacità dei movimenti attivi degli arti superiori; certo con ambedue le mani il paziente riesce ad eseguire movimenti grossolani. Sollevando gli arti medesimi e lasciandoli a loro stessi, quello di destra si abbassa prima di quello di sinistra; inoltre l'arto superiore destro specie nelle dita della mano, è in preda a tremori grossolani abbastanza manifesti. Con l'arto inferiore sinistro il paziente esegue ogni movimento attivo anche il più delicato; invece con l'arto inferiore destro riesce a compiere completamente la flessione e l'adduzione della coscia, ma non l'abduzione; esegue bene la flessione della gamba e non la estensione; esegue bene i movimenti del piede, per lo meno quelli di estensione e di flessione.

I riflessi rotulei e achillei sono più vivaci a destra; da questo lato si provoca

talvolta anche qualche scossa clonica del piede. I riflessi tendinei superiori sono vivaci d'ambo i lati, a destra più che a sinistra. Epigastrici ed addominali mancanti: idem i cremasterici. Pupille di media grandezza pressochè uguali. L'iride destra reagisce prontamente alla luce; iride sinistra quasi completamente rigida.

Non si può dare un giudizio sicuro sullo stato della sensibilità, causa le condizioni mentali del paziente. Egli afferma peraltro costantemente di percepire meno bene a destra che a sinistra le impressioni tattili, termiche e dolorifiche.

Quanto alla forma e natura degli oggetti sono bene apprezzate.

Cranio-percussione dolorosissima a destra, specialmente nella regione temporale.

Visus — *O d.* = 0 ; *O s.* = meno di 1/20. Impossibile la perimetria.

Olfatto normale d'ambo i lati. Il gusto non può esaminarsi.

Si sospende la cura specifica, visto il nessun risultato della medesima.

Status (10 settembre 1910). — Il paziente presenta i segni della più avanzata demenza: generalmente rimane a letto e urina per terra. Spesso urla e grida: « ho fame, ho fame ». Non si notano disturbi aprassici, i quali del resto, anche ove esistessero, non si potrebbero constatare con certezza, causa l'abolizione del *visus*. Attualmente il paziente non percepisce più alcuna domanda. All'esame obbiettivo in confronto a quanto si è rilevato nell'ultimo esame, si segnalano i seguenti fatti :

Strabismo convergente bilaterale. Ptosi palpebrale sinistra. Nei movimenti associati degli occhi, il paziente non riesce a portarli al di là della linea mediana sia a destra che a sinistra, gli altri movimenti sono conservati. Ogni tanto si vedono ambedue gli arti superiori, massime il destro, animati da un fine tremore oscillatorio, che dura anche un quarto e mezz'ora.

A carico degli arti di destra perdura la paresi già notata innanzi. A carico degli arti di sinistra non si notano fenomeni di *deficit*. Nel camminare il paziente flette poco coscie e gambe, però riesce a stare in piedi per uno o due minuti, deambulando striscia, ambedue i piedi, massime il destro e tituba.

Iridi completamente rigide alla luce.

Status (12 ottobre 1910). — Il paziente già da molti giorni è costretto a stare perennemente in letto non reggendosi più in piedi. È sempre profondamente apatico. Spesso grida : « aho ! aho ! ». Frequenti sono i periodi in cui dorme lungamente.

Spesso è colpito da attacchi clonico-tonici generalizzati, di lieve durata, con cianosi del viso e bava dalla bocca ; talora più in una stessa giornata a breve intervallo l'uno dall'altro. Un giorno (12 settembre) è stato notato un accesso, durante il quale il paziente aveva la mano destra serrata e le dita del piede flesse; di tanto in tanto si notava però qualche scossa clonica alla mano sinistra.

Qualche volta si è constatata qualche lieve elevazione della temperatura. Si sono talora avuti anche disturbi bulbari transitori ; il paziente, inghiottiva poco e spesso singhiozzava. L'esame obbiettivo rileva gli stessi fatti fondamentali notati nei precedenti diari : solo è da notare che ora il paziente giace di solito in letto con la testa e gli occhi rotati verso destra.

Status. 9 dicembre 1910. — Continuano sempre i soliti attacchi convulsivi leggeri. Il 26 ottobre si è avuto un forte attacco della durata di circa cinque minuti, con scosse tonico-cloniche generalizzate, inclinazione del tronco verso destra. Esiste amaurosi completa : la sordità è quasi completa : bisogna approssimarsi all'orecchio dell'infermo e gridare, egli allora risponde con un oh ! oh !.

Status. 29 dicembre 1910. — Sono continuati i soliti attacchi convulsivi, meno frequenti. Da qualche tempo il paziente perde feci e urine. La ptosi destra è aumentata.

Status. 21 gennaio 1911. — Il paziente è divenuto sordo completamente ed ha una amaurosi completa ; l'esame obbiettivo è possibile solo mediante l'ispezione.

La ptosi è meno pronunziata ; lo strabismo convergente di destra è molto pronunciato ; talora anche tende allo strabismo convergente l'occhio sinistro; qualche volta si abbassa la palpebra sinistra. Nel guardare in alto il paziente sollleva meglio l'occhio destro che il sinistro, non si vedono mai rotare completamente

gli occhi verso destra nè verso sinistra, nè in alto, nè in basso. In una parola tutti i movimenti associati dei globi oculari, in qualsiasi direzione, appaiono incompleti. La plica naso-labiale destra è spianata e l'angolo orale dallo stesso lato un po' abbassato: quando il paziente atteggia il viso a disgusto, la metà sinistra della faccia si muove meglio della destra. Spesso si nota uno *stridor dentium.*

L'arto superiore destro si presenta in posizione stereotipa: il braccio alquanto abdotto, l'avambraccio flesso, le dita piegate, il pollice addotto. Di tanto in tanto la mano è colpita da scosse ritmiche oscillatorie, che ricordano in parte il tremore parkinsoniano; talvolta si diffondono a tutto l'avambraccio. Talvolta anche le oscillazioni consistono in movimenti molto limitati di sollevamento e di abbassamento. Questo arto presenta in tutti i suoi segmenti una enorme resistenza ai movimenti passivi. Il paziente riesce talora ad eseguire movimenti limitati di ab- ed adduzione del braccio. Sollevando l'arto in alto e lasciandolo a sè stesso, ricade ben presto.

L'arto inferiore destro si presenta alquanto diminuito di volume. I movimenti passivi oppongono una resistenza maggiore del normale. Sollevandolo e lasciandolo a sè stesso ricade quasi subito sul piano del letto. Per altro il paziente eseguisce qualche movimento limitato di ab- ed adduzione della coscia, e di flessione ed estensione della gamba.

Non si rilevano disturbi apprezzabili a carico dei movimenti attivi e passivi degli arti di sinistra.

I riflessi rotulei e achillei sono più vivaci a destra che a sinistra. I tendinei superiori egualmente. Le iridi sono molto dilatate, non reagenti alla luce. Battendo sul zigomo di sinistra, si ha evidente la risposta al fenomeno di Chwoschteck. La percussione cranica, a giudicare dalla mimica, è un poco più dolorosa a sinistra che a destra.

Pungendo fortemente gli arti di destra il paziente non reagisce. Invece reagisce molto prontamente con la mimica e con movimenti di difesa allorchè si pungono gli arti di sinistra o la metà sinistra della faccia. La vista è del tutto abolita. Avvicinando all'orecchio destro il fischio di Galton e producendo toni bassi o alti, gli occhi e la mimica rimangono immobili; allorchè invece si fa a sinistra gli occhi talvolta si rotano a sinistra e le palpebre ammiccano. Gli infermieri aggiungono del pari, che talvolta avvicinandosi all'orecchio sinistro e domandando al malato se vuol mangiare, risponde di sì. Non parla mai spontaneamente ma solo emette talora un oh! oh!

Diagnosi (prof. Mingazzini). — Tumore del lobo temporale sinistro comprimente il peduncolo cerebrale dello stesso lato ed invadente la regione delle bigemine.

5 febbraio 1911. — *Obitus* con sintomi di una bronco-polmonite.

Autopsia (24 ore *post mortem*). — Aperto il cranio, nulla si nota a carico delle ossa e della dura madre, fatta eccezione di una eccessiva tensione della medesima, massime a sinistra. La superficie interna è asciutta. Asportato l'encefalo si nota che tutto il *lobulus parietalis inferior*, il *g. marginalis* e il *g. angularis* sono occupati da una sostanza neoformata molle, di aspetto alquanto bernoccoluto, che sporge al di sopra del resto della superficie cerebrale (fig. I, pag. 340).

In un taglio frontale praticato attraverso il *genu corporis callosi* nulla si nota a carico dei gangli della base o a carico della sostanza degli emisferi cerebrali.

In un taglio frontale praticato subito al di dietro del *g. post-centralis* di sinistra si osserva che la parte anteriore del *lobulus parietalis inferior* di sinistra è invasa da una sostanza neoformata, e la base di questa stessa circonvoluzione è in parte riassorbita (cisti). Si osserva inoltre che tutto il *putamen* di sinistra è in parte rammollito, in parte distrutto. La capsula interna è completamente integra. Il corpo calloso è completamente immune, salvo nella porzione riflessa di sinistra, che presenta un aspetto nettamente neoplastico. Il talamo ottico di sinistra è spostato in alto e verso l'interno, in modo che le lamine del setto lucido formano come una estroflessione nel ventricolo laterale destro che si presenta molto dilatato.

In un taglio frontale praticato attraverso la parte media del tumore che si vede alla superficie del cervello, cioè in un piano condotto in alto lungo la parte

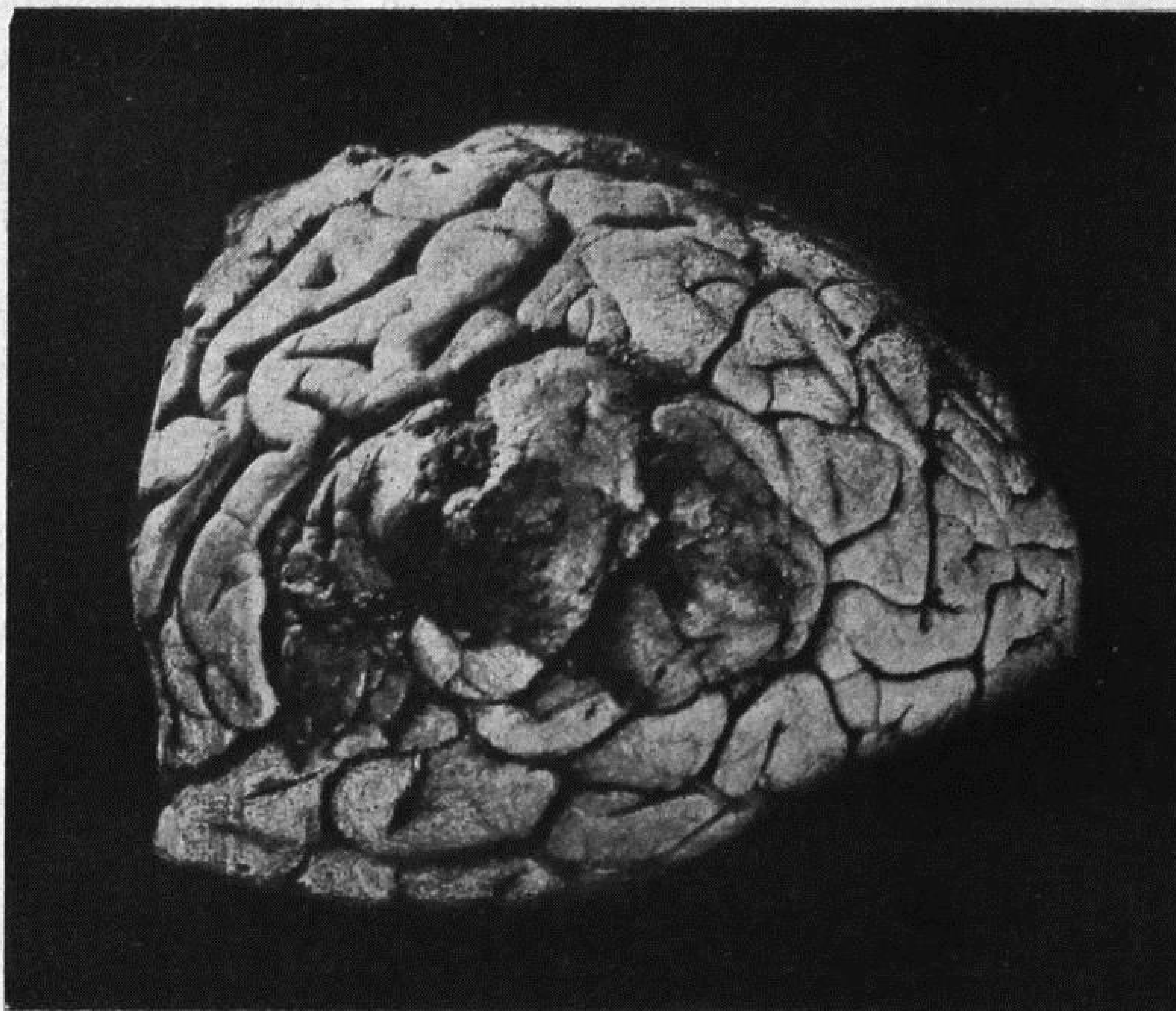


Figura I.



Figura II.

anteriore del *lobulus parietalis inferior*, in basso nel limite compreso fra il *g. marginalis* e il *g. angularis* si riscontrano due masse neoplastiche ambedue molli (fig. II). La più esterna, corrispondente a quella già osservata alla superficie del cervello, è

ALIMENTO MELLIN'S

VIGORE · ROBUSTEZZA · ENERGIA · VUOL DIRE · CERVELLO · NERVI · OSSA · FORZA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM

VITTORIO EMANUELE III	**GUGLIELMO II**
Re d'Italia	Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini **MELLIN'S FOOD** ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

---

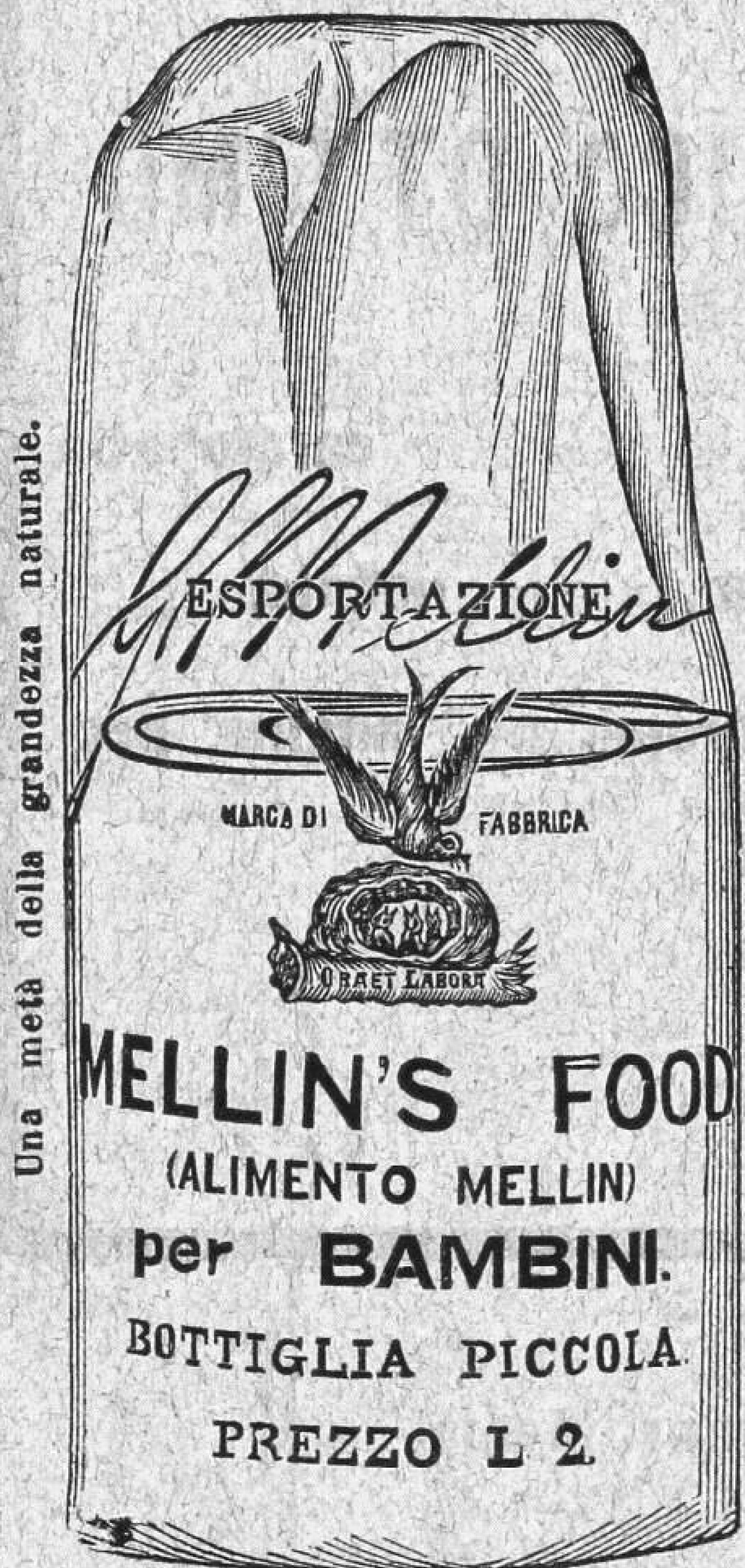
CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle LL. MM. l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

● Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Correggio, 26, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25**. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

della grandezza circa di un uovo di piccione, di un colore grigio sporco; invade l'asse midollare del *g. marginalis*, del *g. angularis* e della parte limitrofa del *lobulus parietalis inferior*, ed è circondata da una capsula abbastanza netta nella sua parte interna. L'altra neoplasia a confini non del tutto netti, sempre di consistenza molle ed in alto di colorito rossastro, in basso di colorito grigio sporco, invade tutto il centro midollare corrispondente al *g. corporis callosi*, al *lobulus parietalis superior*, alla sostanza bianca delle T^2 e T^3 fino al *tapetum*, occludendo quasi del tutto la cella media e il *cornu posterius* e *inferius*, che sono sequestrati dal *cornu anterius*. Questo tumore invade del tutto il corpo calloso non solo nella parte media, ma eziandio nella radiazione destra. Si vede inoltre infiltrato dalla sostanza neoformata tutto il *pulvinar* di sinistra e la bigemina posteriore di sinistra (tegmento del mesencefalo) fino al lemnisco laterale. La bigemina posteriore di destra e il tegmento del mesencefalo di questo lato sono compressi, ma non invasi dal tumore.

In un taglio frontale praticato a livello della base del lobo occipitale e propriamente passante lungo la parte media della calcarina, si osserva a sinistra che lo strato midollare sagittale circondante l'apice del *cornu posterius* ha ancora un aspetto neoplastico.

A carico dei polmoni esistono moduli di bronco-polmonite bilaterale.

Il resto dell'autopsia è negativo.

L'esame microscopico delle due masse neoplastiche fa rilevare la struttura di un sarcoma.

Epicrisi. — Dalla descrizione del reperto anatomo-patologico si deduce che due tumori avevano invaso l'emisfero cerebrale sinistro; uno aveva una posizione latero-dorsale, l'altro una posizione mediale. Il primo, cioè il tumore latero-dorsale, occupava esattamente la sostanza grigia e bianca del lobulo parietale inferiore, del giro sopramarginale e del giro angolare. Il tumore mediale aveva invaso la sostanza midollare della circonvoluzione del corpo calloso, del lobulo parietale superiore e delle T^2, T^3, la cella media, il corno posteriore e inferiore, il corpo calloso specialmente nella sua parte media, il *pulvinar* e la metà sinistra del tegmento del mesencefalo mentre la metà destra di questo ultimo veniva compressa, ma non invasa dal tumore; questa massa neoplastica indietro si andava restringendo sempre più a mo' di corno finchè terminava al livello dell'apice del corno posteriore.

Vediamo ora quanto fosse giustificata la diagnosi clinica e se sarebbe stato possibile diagnosticare i due tumori, quali infine fossero i sintomi da attribuirsi all'un tumore e quali all'altro. I sintomi generali di tumore cerebrale presentati dal paziente quando per la prima volta venne al nostro esame erano: cefalea continua, vertigine, vomito, disturbi psichici (consistenti più che altro in un grave ottundimento intellettuale), accessi epilettiformi, papilla da stasi con diminuzione del *visus.* I sintomi di localizzazione erano costituiti a destra da paresi dell'*abducens* e del facciale inferiore e da lieve paresi spastica degli arti senza il fenomeno di Babinski; a sinistra i sintomi erano formati dalla paresi del *levator palpebrae*, dalla *nictitatio*, e dalla dolorabilità alla cranio-percussione. Inoltre eravi incertezza nell'andatura, ipoacusia più accentuata a destra e sintomi di parziale afasia acustica.

Negli esami successivi i fenomeni paretici a carico degli arti di destra si aggravano fino ad una vera emiplegia, alla quale si associa emianestesia; compare poi un tremore dell'arto superiore (paralizzato) e qualche attacco convulsivo a tipo jacksoniano, diffuso a tutta la metà destra. Inoltre i disturbi dei muscoli

oculari sia intrinseci che estrinseci si aggravano fino ad aversi limitazione di tutti i movimenti associati degli occhi e rigidità iridea completa alla luce: solo la ptosi sinistra che in primo tempo era andata aumentando, regredisce negli ultimi tempi.

Negli ultimi mesi la diminuzione della acuità visiva e uditiva si va mano mano aggravando fino all'amaurosi e alla sordità; così pure l'ottundimento intellettuale che raggiunge il grado di una grave demenza. A tutto questo complesso sintomatico si aggiungono la bulimia, l'aumento del peso, la tendenza al sonno.

I sintomi constatati nel primo esame facevano già fondatamente sospettare un tumore del lobo temporale di sinistra. Vi erano infatti tutti i sintomi che, secondo le ricerche di Knapp e di Mingazzini, sogliono comparire nel lobo temporale sinistro. Tra i sintomi generali propri di siffatta regione questi autori hanno messo in rilievo specialmente la cefalea e gli attacchi apoplettiformi, epilettiformi o sincopali, con i quali anzi non di rado si apre la scena. Ora la cefalea e gli attacchi epilettiformi furono molto spiccati nel nostro caso. Knapp mette in evidenza anche particolari disturbi psichici che ricordano molto da vicino la psicosi di Korsakow (diminuzione dell'attenzione, amnesia retroattiva, confabulazione, disorientamento di luogo e di tempo, euforia). Mingazzini ha osservato non di rado taluni di questi sintomi, ma isolatamente. Nel nostro paziente disturbi psichici gravi si ebbero, furono anzi questi molto precoci, ma nulla presentarono di speciale; furono i comuni sintomi dell'ottundimento intellettuale che di solito accompagna i tumori cerebrali in genere. È inoltre noto, e i suddetti autori lo confermano, come nei tumori del lobo temporale non siano rare le paresi a carico del facciale e degli arti del lato opposto al tumore e dei muscoli oculari dello stesso lato (*paralysis alternans superior* o sindrome di Weber-Gubler). La paralisi degli arti, associata o no a disturbi della sensibilità, sul principio specialmente può essere dissociata ed in seguito estendersi a tutta la metà del corpo; solo di rado vi partecipa l'ipoglosso. I riflessi tendinei degli arti superiori, i riflessi rotulei e gli achillei sono esagerati dal lato paretico; di rado si ha clono del piede; Mingazzini afferma inoltre di non avere mai osservato il fenomeno di Babinski. Varie sono le ipotesi emesse dagli autori per spiegare l'origine di queste paresi. Mingazzini le ha passate in rassegna e discusse, ed ha concluso che molto verosimilmente la mono- e l'emiparesi può riconoscere tre diverse cause, a seconda che vengano compresse le vie piramidali o nella corteccia rolandica (in corrispondenza dei rispettivi centri) o nel loro decorso attraverso il *pes pedunculi* o mentre discendono attraverso il ponte. Nel primo caso il primo a paralizzarsi è il facciale (compressione della parte inferiore del *gyrus praecentralis*); nel secondo l'arto inferiore (compressione della parte laterale del *pes pedunculi*); nel terzo si svolge a preferenza una *paralysis alternans inferior* (sindrome di Millard-Gubler) per compressione del ponte. L'emiparesi di origine capsulare, secondo l'autore, si deve accettare con molta diffidenza. Knapp sostiene pure che la paresi prevalente o quasi dell'arto superiore possa dipendere da lesione del *pes*, fondandosi: 1° sui casi di lesione peduncolare nei quali si è avuta *monoplegia brachialis* e paresi del *levator palpebrae* (caso di Wernicke); 2° sul fatto che non di rado nei tubercoli del *pes pedunculi* si ha

paralisi alterna dell'oculomotorio dello stesso lato e del braccio dell'altro lato. Mingazzini però fa osservare che i tubercoli di questa regione originano a preferenza dal lato mediale e quindi comprimono prima le vie del braccio decorrenti più medialmente, mentre i tumori del lobo temporale cominciano ad esercitare la loro azione sulla porzione laterale del *pes*, nella quale decorrono le vie della gamba.

Secondo Knapp nei tumori del lobo temporale tra le paralisi dei muscoli oculari quella del *levator* (*ptosis*) sarebbe la più frequente e comparirebbe spesso *sub finem vitae*; sarebbe caratteristico poi dei tumori di questo lobo il fatto di essere la paresi del terzo transitoria e recidivante, il che la distinguerebbe dalla paralisi dell'oculomotorio dipendente da una lesione del *pes pedunculi*. Mingazzini mentre conferma l'affermazione di Knapp per ciò che riguarda la frequenza della ptosi, non è riuscito a confermare le altre due affermazioni di Knapp circa la tardiva comparsa della ptosi e la recidività della paralisi dei muscoli innervati dall'oculomotorio, in quanto che nei suoi casi la ptosi è comparsa fin dall'inizio e la medesima, come la paralisi degli altri muscoli oculari, ha avuto sempre decorso progressivo. Da questi risultati Mingazzini è indotto a concludere che la *paralysis alternans superior* non è patognomonica di una affezione propria del *pes pedunculi*, ma che si può avere anche per tumori del lobo temporale, quando la massa neoplastica è estesa e comprima prevalentemente la porzione infero-mediale del lobo.

Nel nostro caso vi era appunto ptosi dal lato del tumore e dal lato opposto emiparesi spastica, senza fenomeno di Babinski, alla quale si aggiunse poi emianestesia e tremore dell'arto superiore già paralizzato (sindrome di Benedikt). È a notare poi che la ptosi è comparsa fino dal principio, come ha osservato Mingazzini nei suoi casi; in seguito non si è aggravata, anzi negli ultimi tempi era meno pronunziata che nei primi; il che è d'accordo in parte con ciò che ha osservato Knapp. Ma i sintomi che più dei precedenti deponevano per un tumore del lobo temporale di sinistra erano la dolorabilità alla cranio-percussione dappoichè questa riusciva più dolorosa da questo lato — sebbene la medesima corrispondesse più alla zona parietale che alla temporale — l'afasia acustica parziale, la ipoacusia più accentuata a destra e il tipo titubante dell'andatura.

È noto che l'afasia acustica è il sintoma più importante delle lesioni del lobo temporale di sinistra; e di essa, secondo Knapp, la parafasia, con la quale talvolta si inizia il disturbo del linguaggio, costituisce il più fine reagente di una lesione della zona di Wernicke. Anche Duret ritiene la afasia acustica come il miglior segno di un tumore del lobo temporale sinistro, quando però sia molto precoce e non sia accompagnata da emianopsia o questa è molto tardiva, a differenza di ciò che accade nei tumori che si iniziano nel lobo occipitale, dove si verifica precisamente l'inverso. L'afasia acustica però non è costante nei tumori del lobo temporale sinistro, anche quando sia invaso il centro di Wernicke, e ne fa fede un caso (XI) dello stesso Mingazzini, in cui malgrado fosse interessata la parte media delle T^1, T^2, non si notò mai alcun segno di afasia sensoriale. Frequente è ancora l'afasia amnestica, che Knapp, a differenza di Mingazzini, non ritiene come conseguenza diretta (sintoma focale) della distruzione del lobo temporale.

Knapp insiste anche sulla importanza dei sintomi cerebellari, poichè la comparsa precoce dei medesimi, l'andatura cerebellare e la rigidità della nuca, possono aversi anche nei tumori del lobo temporale. La stessa importanza attribuisce a tali sintomi anche Mingazzini, il quale in uno dei suoi corollari dedotti dalla disamina dei suoi casi e da quanto ha osservato anche Knapp, dice: « se all'*hemiplegia alternans superior* si aggiunge un complesso sintomatico a carattere cerebellare, la diagnosi già presunta di tumore del lobo temporale acquista maggiore certezza ». Scarsa importanza attribuisce invece Knapp alla sordità, che egli ha trovato piuttosto raramente, onde si mostra un po' restio a considerarla come sintoma dipendente direttamente dal tumore del lobo temporale, mentre segnala la comparsa in alcuni casi di paracusie che possono ricordare la sindrome di Menière. Duret, sebbene attribuisca, tra i fenomeni uditivi fisici, una maggiore importanza a quelli irritativi (paracusie) e sopra tutto agli attacchi convulsivi preceduti da aura acustica e da allucinazioni dell'udito, pure afferma che una diminuzione dell'acuità uditiva, specie dal lato opposto al tumore, può contribuire molto alla diagnosi di tumore del lobo temporale. Cita in proposito i casi di Raymond (sordità destra, glioma cistico-emorragico del centro ovale del lobo temporale sinistro), di Wernicke e Friedländer (sordità bilaterale, tumore di ambedue i lobi temporali), di Rotgans e Winkler (ipoacusia destra senza lesione dell'orecchio, glioma diffuso del lobo temporale) e di altri autori.

Nel nostro caso esisteva appunto afasia acustica parziale, caratterizzata da frequente incapacità nella comprensione delle domande, numerose parafasie sì nella ripetizione delle domande che spontanee, e da *amnesia verborum*: ai quali sintomi Knapp, come ho già detto, dà grande importanza nella diagnosi dei tumori del lobo temporale sinistro. Inoltre i disturbi medesimi furono molto precoci (carattere importante secondo Duret), poichè si riscontrarono non solo fin dal primo esame, ma, secondo ogni verosimiglianza, si manifestarono fin dai primi tempi della malattia. Infatti da informazioni anamnestiche assunte dai parenti, il paziente già da parecchio tempo presentava disturbi della parola non facili a precisare, ma che molto probabilmente dovevano consistere in parafasie, giacchè disturbi disartrici non furono da me mai constatati. Esisteva inoltre ipoacusia, e questa, in armonia con quanto afferma Duret, era più accentuata a destra.

Nè mancava l'andatura titubante e la deviazione coniugata della testa e degli occhi che Knapp dice di essere frequente. Tutto questo complesso sintomatico adunque deponeva per la diagnosi di tumore del lobo temporale sinistro, quale fu da noi stabilita nel Manicomio; e ci fa ritenere che dei due neoplasmi primo a svilupparsi sia stato quello latero-dorsale.

Lo svolgimento successivo dei sintomi osservato via via nei nostri frequenti esami ci obbligava peraltro ad ammettere che la massa neoplastica si fosse in seguito estesa medialmente (profondamente) invadendo la regione delle bigemine. Già la paresi, manifesta sin dal primo esame, dell'*abducens* di destra, cioè dal lato opposto al tumore, doveva far sospettare qualche cosa di più che una semplice neoplasia del lobo temporale sinistro in quanto che Knapp, e con lui Mingazzini, affermano essere la paralisi di questo nervo, specialmente se controlaterale,

rara nei tumori del lobo temporale. Si aggiunga poi che la diminuzione dell'acuità uditiva si era andata mano mano accentuando fino a raggiungere la sordità completa da ambedue i lati, il che non poteva spiegarsi con la lesione del lobo temporale di un solo lato. Invece è noto, specialmente dopo i recenti studi di Valobra che la sordità mono- o bilaterale è un sintoma molto frequente ed importante nei tumori delle bigemine. Il Valobra aggiunge anzi che è « costantemente accompagnato da papilla da stasi con diminuzione del *visus* e quasi costantemente (80 %) da fenomeni atassici e da paralisi nucleari del III paio », fenomeni tutti che esistevano nel nostro caso. Nè vanno dimenticati i caratteri presentati dalla paralisi dei muscoli estrinseci ed intrinseci dell'occhio. Infatti negli ultimi diari è notato che esisteva non solo paresi di ambedue gli *abducentes*, sebbene più manifesta a destra, ed una paresi del *levator palpebrae* di sinistra, ma erano incompleti tutti i movimenti associati dei globi oculari in qualsiasi direzione compresa quella verso l'alto. Ora, secondo Valobra, mentre la paralisi dei movimenti associati di lateralità non appartiene alla sintomatologia dei tumori delle bigemine, ma piuttosto a lesione della parte alta del ponte; laddove la paralisi dei movimenti associati verso l'alto ha un valore quasi patognomonico per i tumori di questa regione. Nel nostro paziente coesisteva pure la completa paralisi dei muscoli intrinseci dell'occhio (rigidità pupillare alla luce). Ora questa è frequentissima nei tumori delle bigemine ed è associata nel 75 % dei casi a diminuzione del *visus* e costantemente a paralisi di alcuni muscoli esterni dell'occhio innervati dal III paio (Valobra).

Invece molto meno importante per la diagnosi di tumore delle bigemine era l'amaurosi in quanto che questa poteva essere spiegata dalla papilla da stasi, tanto più che le recenti ricerche anatomiche di van Gehuchten, Pavlow e Cajal tendono a dimostrare come le eminenze bigemine nell'uomo non sieno centri sensoriali, ma semplici centri per i movimenti riflessi. In armonia con le ricerche anatomiche sono le ricerche cliniche fatte da Valobra, le quali dimostrano che nella grande maggioranza dei casi di tumore delle bigemine si sono notati fenomeni di *deficit* a carico del nervo ottico; e che questi si accompagnavano quasi costantemente a papilla da stasi con un decorso clinico perfettamente analogo a quanto accade nel caso di tumore delle altre parti dell'encefalo. A tutti questi sintomi, che diremo principali, si aggiungevano nel nostro infermo altri di minore importanza, ma che confermavano sempre più la diagnosi di invasione neoplastica delle bigemine: essi erano rappresentati dalla *bulimia* con consecutivo aumento del peso del corpo, la *tendenza al sonno*, forse anche un aumento del *senso di libidine*, per il quale deponeva la tendenza del soggetto, rilevata nell'anamnesi, a gettarsi addosso alle donne. È noto infatti che questi disturbi sono stati non di rado riscontrati nei tumori delle bigemine e della ghiandola pineale (tumori che quantunque diversi per sede, tuttavia dal punto di vista clinico sono presso che identici, dappoichè la posizione anatomica di questa ghiandola, posta tra le bigemine anteriori, fa sì che un tumore delle une invada o comprima ben presto anche l'altra o viceversa) e sembra sieno dovuti ad una alterazione della funzione della ghiandola stessa. Ora la bulimia è stata riscontrata nei tumori di dette formazioni da parecchi osservatori, come

Neumann, Bezold, Gruner e Bertolotti, Daly, Oestreich e Slawyk; Massot parla di un appetito molto buono, Biancone di un senso di fame. L'aumento di libidine e uno spiccato priapismo, sono stati riscontrati da Biancone, da Gutzeit e da Hanrot. Della tendenza al sonno nei tumori della ghiandola pineale parla sopra tutti Frankl-Hochwart. Ma si potrebbe domandare se tanto la bulimia — che per alcuni sta ad indicare solo una diminuzione dell'attività dei centri psichici — quanto la tendenza al sonno nel nostro caso fossero effettivamente in dipendenza dell'estensione neoplastica alle regioni delle bigemine e quindi dell'alterazione dell'epifisi, poichè questi disturbi sono stati talora riscontrati anche in tumori di altre parti dell'encefalo. Una risposta sicura a tale quesito non sarebbe certo possibile; tuttavia bisogna tener presente che nel nostro caso non si è trattato di sintomi isolati, la importanza dei quali sarebbe stata allora certamente molto più scarsa, ma di tutto un complesso sintomatico ritenuto finora come caratteristico dei tumori della regione in parola. Ricordo infine come Marburg e con lui Frankl-Hochwart, mettano in evidenza tra i disturbi più importanti prodotti da alterazione della epifisi, anche altri sintomi, quali l'adiposità, l'ipertrofia dei genitali e la cachessia, che sarebbero dovuti rispettivamente ad iperpinealismo, ipopinealismo ed apinealismo. Nel nostro caso vi fu aumento di peso, ma esso, con ogni verosimiglianza, era una conseguenza diretta della bulimia.

Da quanto fin qui sono venuto esponendo risulta quindi come fosse pienamente giustificata la integrazione della diagnosi primitiva emessa *intra vitam*: cioè di tumore del lobo temporale sinistro comprimente il peduncolo cerebrale dello stesso lato ed invadente la regione delle bigemine.

Vediamo ora se fosse stato possibile di diagnosticare anche l'invasione neoplastica del corpo calloso riscontrata all'esame anatomo-patologico. Secondo Duret, il criterio che deve guidare il medico nella diagnosi di tumore della trave è costituito da tre fatti: 1° bilateralità dei disturbi motori (paralisi, contratture, convulsioni), inegualmente ripartita nei due lati del corpo; 2° assenza di sintomi di compressione dei nervi della base; 3° assenza di disturbi della sensibilità. Se il neoplasma ha sede nella parte anteriore della trave dominano i disturbi psichici, che sono precoci e manifesti; i disturbi della parola, sopra tutto la bradifasia e la disartria, e i disturbi motori a carico della faccia, della lingua, delle labbra, del capo, del collo, del tronco e talora anche degli arti superiori. Se la neoplasia ha sede nella parte media della trave, i disturbi psichici possono esistere, ma non sono necessari; dominano invece i disturbi motori bilaterali e ineguali, degli arti superiori e inferiori. Spesso si osserva anche astasia-abasia (Bruns) e la *titubatio*. Infine se il tumore ha sede nella parte posteriore della trave dominano i disturbi motori degli arti inferiori, ai quali va congiunta emianopsia e atassia cerebellare. Altri sintomi, ritenuti come singolari dei tumori del corpo calloso, sono stati rilevati dai vari autori. Così Bristowe ha segnalato l'assenza o la rarità dei disturbi generali (cefalea, vomito, ecc.). Raymond ha messo in evidenza la lenta progressione dei disturbi mentali. Schuster sostiene che i neoplasmi localizzati nella parte anteriore del corpo calloso sono accompagnati da stati di debolezza psichica, mentre in quelli che ri-

siedono nella parte posteriore del medesimo si svolgono idee deliranti Schupfer invece pensa che quando dominano nel quadro morboso disturbi psichici già da lungo tempo prima di quelli motori, il tumore risiede con probabilità nel *genu* della trave. Ma questi rilievi non si ritrovano sempre confermati dai vari osservatori. Così Giannelli, che ha passato in rassegna critica tutti i casi di emorragie e di rammollimenti del corpo calloso, trova che i criteri di Schuster e di Schupfer non si rinvengono completamente in queste lesioni. Duret e Mingazzini parimente affermano che i sintomi segnalati da Bristowe e da Raymond non hanno nulla di caratteristico.

Ricordo infine che Liepmann, in singolar modo, ha messo in evidenza nelle lesioni del corpo calloso, disturbi aprassico-motori, specialmente dell'arto superiore sinistro. Non è il luogo di ricordare qui la interpretazione data da Liepmann ai fenomeni aprassico-motori dovuti a lesioni del corpo calloso, nè la diversa spiegazione data dai vari autori ai disturbi motori (paralisi, contratture, convulsioni), che si riscontrano nei tumori della trave, dipendenti, secondo taluni autori, dalla lesione del corpo calloso, secondo altri (Mingazzini) piuttosto dalla compressione che il neoplasma esercita sulla capsula interna. Stimo invece più utile di ricordare che è stato descritto qualche caso di tumore della trave nel quale facevano difetto tutti quei criteri fondamentali sopraricordati; classico a tale proposito è il caso di un gliosarcoma del ginocchio del corpo calloso, pubblicato recentemente da Seppilli, nel quale esistevano da un certo tempo sintomi demenziali che non avevano nulla che valesse a differenziarli dai sintomi della demenza presenile di involuzione, che furono poi seguìti dal quadro classico dell'apoplessia cerebrale. Questo caso insegna che se la diagnosi di tumore del corpo calloso è sempre difficile, qualche volta è addirittura impossibile. Tale era anche nel nostro caso, poichè mancava il sintoma più caratteristico, la bilateralità dei disturbi motorî a carico degli arti, quantunque fosse invasa dal neoplasma tutta la parte media della trave; e tutti gli altri sintomi, messi in evidenza dagli autori, quando anche fossero esistiti, sarebbero stati mascherati dai disturbi precedenti. Faceva difetto anche l'aprassia, la quale avrebbe potuto illuminarci; ma se pure essa fosse esistita, si sarebbe potuta difficilmente apprezzare, a causa della grave demenza, dell'afasia sensoriale, della sordità e dell'amaurosi del soggetto.

Si potrebbe ora domandare: era possibile di diagnosticare il secondo tumore? Si potrebbe pensare infatti che qualche attacco di epilessia jacksoniana verificatosi nella metà destra del corpo, la craniopercussione massimamente dolente in corrispondenza del margine inferiore della bozza parietale sinistra, potessero far sorgere il sospetto di un tumore del lobo parietale sinistro, il quale comprimesse le circonvoluzioni centrali. Niuno mai dubiterà però che questi due sintomi fossero affatto insufficienti a giustificare tale sospetto. Si pensi infatti che gli attacchi di epilessia jacksoniana, manifestatisi solo qualche rara volta, potevano essere spiegati da una estensione del tumore del lobo temporale verso i giri centrali o da una irritazione, contemporanea alla compressione, dal medesimo esercitata sulle vie piramidali decorrenti attraverso il peduncolo cerebrale sinistro, e si ponga mente anche all'altro fatto che della cranio-percussione non ci si poteva fidare in modo sicuro, poichè

vi fu un periodo in cui la medesima era più dolorosa a destra, cioè dal lato opposto al tumore.

Quanto alla diagnosi di natura del tumore essa doveva restringersi più che altro alla diagnosi differenziale tra una neoplasia vera ed una gomma, alla quale poteva far pensare unicamente il risultato positivo della reazione di Wassermann, ottenuto col siero di sangue, poichè l'anamnesi era negativa per la lue, nessun segno di lesioni sifilitiche pregresse si rinvenne all'esame somatico, mancava il carattere notturno della cefalea, e faceva difetto l'oscillazione dei sintomi così caratteristica delle affezioni luetiche del sistema nervoso centrale. Ma l'aggravarsi dei sintomi, malgrado che la cura specifica fosse stata applicata per più di un mese, faceva escludere in modo pressochè sicuro una gomma. Con ciò noi però non possiamo negare che il paziente fosse un luetico poichè è un fatto ormai noto che la reazione di Wassermann non offre un grande aiuto alla clinica nella diagnosi di lesioni sifilitiche del sistema nervoso, essendo essa d'ordinario positiva nel sangue, negativa nel liquido cefalo-rachidiano, onde un individuo può essere sifilitico senza che la lesione sospettata di natura luetica del sistema nervoso centrale, sia in effetto tale; mentre la reazione medesima, per lo più è decisiva in casi di affezioni metasifilitiche (tabe e paralisi progressiva), nelle quali, specialmente in quest'ultima, è in genere positiva tanto nel sangue che nel liquido cefalo-rachidiano.

Fin qui è stato parlato di quanto si poteva presumere dallo studio dei sintomi clinici; vediamo ora fin dove è possibile, sulla scorta dell'esame anatomo-patologico, discriminare i disturbi dovuti al tumore esterno (latero-dorsale) da quelli dovuti al tumore centrale. Non è il caso di tener parola dei sintomi generali (cefalea, vomito, ecc.), poichè è lecito supporre che essi fossero dovuti ad ambedue le neoplasie senza per altro che si possa dire quale delle due contribuisse di più alla loro produzione; parmi invece più utile di occuparci dei sintomi a focolaio. Così l'afasia acustica parziale, che più di ogni altro sintoma permise di giungere alla diagnosi di sede, deve considerarsi come un disturbo prodotto dal tumore laterale o da quello centrale, ovvero da ambedue? Ricordo che, secondo le ricerche di Monakow, la zona dell'afasia acustica non è costituita solo dalla 1ª e 2ª circonvoluzione temporale, ma anche dalla parte posteriore dell'insula, dal *gyrus supramarginalis* e forse anche dal *gyrus angularis* (di sinistra). Ora quando si rifletta che il tumore esterno occupava appunto questi due ultimi giri, oltre il *lobulus parietalis inferior*, è logico pensare che l'afasia acustica fosse una necessaria conseguenza della neoplasia esterna (latero-dorsale). Tuttavia non si può escludere che anche il tumore centrale contribuisse in parte alla produzione di tale disturbo, giacchè esso occupava, tra l'altro, la sostanza bianca della T_2 di sinistra, distruggendo di necessità una parte delle vie di associazione della zona verbo-acustica con le altre zone del linguaggio.

Nello stesso modo dell'afasia acustica va considerata anche la ptosi palpebrale di sinistra. È noto infatti che se regna tuttora molta oscurità sulla localizzazione dei centri corticali dei muscoli oculari in genere, oggi può dirsi accertato, specialmente dopo le ricerche di Mingazzini, che il centro corticale del *levator palpebrae superioris*, è situato nel fondo del ramo superiore ascendente del *sulcus temporalis supremus*, il quale veniva invaso del tumore esterno. Tuttavia anche la neoplasia

centrale poteva essere capace di produrre la ptosi palpebrale, sia con l'invasione del tegmento del mesencefalo dove sono situati i gruppi nucleari dell'oculomotorio, sia comprimendo il peduncolo cerebrale attraverso il quale passano le fibre del III paio. E non potevano dipendere che dalla neoplasia centrale gli altri disturbi dei muscoli oculari.

Il tumore interno mi sembra pure doversi ritenere responsabile principalmente, se non esclusivamente, della emiplegia e della emianestesia destra, spiegabile l'una con la compressione delle vie piramidali decorrenti attraverso il *pes pedunculi*, l'altra con la lesione delle vie sensitive (*lemniscus superior*) nel loro decorso nel tegmento del mesencefalo. Da notare che la emiparesi destra, passata poi in emiplegia, comparve molto prima dei disturbi della sensibilità, in armonia con quanto da lungo tempo ha fatto osservare Oppenheim, come cioè i disturbi della sensibilità nei tumori delle bigemine non siano frequenti, nonostante che le vie sensitive si trovino qui per la loro topografia nelle migliori condizioni per essere offese; il che è da lui spiegato con la lunga resistenza che queste vie oppongono tanto alla compressione quanto alla invasione neoplastica. Intanto non si può negare che alla emiplegia destra contribuisse anche il tumore laterale, il quale, data la sua ubicazione, poteva comprimere con facilità i giri centrali. Altrettanto può dirsi della emianestesia destra; e con tanto maggior fondamento, quando si pensi che la zona sensitiva corticale si estende, secondo alcuni, indietro anche al lobo parietale. E qui cade opportuna una osservazione. Gli autori in generale mettono in rilievo (recentemente anche Mingazzini) nelle lesioni del lobo parietale e specialmente in quelle del *lobulus parietalis superior*, disturbi della sensibilità superficiale e profonda; consistenti nella perdita delle sensazioni tattili e dolorifiche, del senso stereognostico e di posizione; su questi due ultimi sintomi essi insistono anzi in modo particolare.

Ora è da notare che nel nostro caso benchè fosse interamente occupato dal tumore laterale il *lobulus parietalis inferior* sinistro, e dalla neoplasia centrale fosse invasa la sostanza bianca del *lobulus parietalis superior*, non si constatò mai astereognosi o mancanza del senso di posizione, almeno nei primi esami, quando era già apprezzabile una emiipoestesia. Negli ultimi esami, invero, sarebbe stato impossibile mettere in evidenza i primi due disturbi, quand'anche fossero esistiti, a causa della grave demenza e della sordità del soggetto.

Quanto agli attacchi di epilessia jacksoniana manifestatisi qualche volta nella metà destra della faccia e negli arti del medesimo lato, essi possono essere già spiegati dalla compressione e dalla irritazione esercitata dal tumore laterale sulle circonvoluzioni centrali di sinistra, quantunque si potrebbe domandare perchè i fenomeni convulsivi si estendessero anche all'arto inferiore, il cui centro corticale risiede nel quarto superiore della circonvoluzione precentrale e nel lobulo parecentrale e quindi non in immediata vicinanza del tumore come vi si trovava il centro corticale del facciale e dell'arto superiore. Tuttavia si può pensare che il tumore medesimo medialmente irritasse, se non il centro dell'arto inferiore, per lo meno le fibre cortico-crurali che attraversano il centro ovale. D'altro canto non si può escludere che anche la neoplasia centrale, la quale in alto si estendeva sino ad

invadere la sostanza bianca del *lobulus parietalis superior*, potesse comprimere il centro corticale dell'arto inferiore. Fa d'uopo infine considerare che anche la compressione esercitata dalla neoplasia sulle vie piramidali decorrenti attraverso il peduncolo cerebrale sinistro poteva dare attacchi di epilessia jacksoniana (destra) poichè è noto che questo disturbo non è patognomonico, come si credeva una volta, delle lesioni corticali, ma può anche riscontrarsi per lesioni che irritino le vie piramidali in un punto del loro decorso, ad es.: nel peduncolo cerebrale e nel ponte.

Altro disturbo di difficile interpretazione è il tremore che, talora a tipo parkinsoniano, talora a forma di scosse e di sollevamento o di abbassamento, si notava nell'arto superiore destro, cioè nell'arto paralizzato. L'emitremore è stato più volte riscontrato nei tumori delle bigemine, ora a carattere semplice, come nei casi di Krafft-Ebing, Scarpatetti, Pacetti, Guthrie e Turner; ora a carattere intenzionale come nei casi di Ferrier, Bruns, Besold, Marina. Di emitremore a tipo parkinsoniano non si fa invero menzione nelle osservazioni di tumori delle bigemine. Esso viene invece notato in alcuni casi di tumore (tubercoli) del peduncolo cerebrale, come in quelli di Charcot, Bechet, ecc. Valobra ha trovato che carattere anatomico comune a tutti questi tremori, sia che si riscontrassero nei tumori delle bigemine, sia in quelli dei peduncoli cerebrali, si è che la lesione interessava il tegmento del peduncolo e più particolarmente il nucleo rosso e il peduncolo cerebellare superiore, così che egli conclude che a tale lesione con tutta probabilità si deve riportare la causa del disturbo. Da questa constatazione egli è indotto pure a ritenere che di tutte le teorie esistenti in rapporto ai fenomeni irritativi (emicorea, emiatetosi, emitremore), consecutivi ad emorragie, rammollimenti od altre lesioni dell'encefalo, quella di Bonhoeffer, che ammette una rottura dei normali rapporti cerebello-cerebrali, sia la più accettabile. Nel nostro caso tutte le teorie possono prestarsi alla spiegazione del fenomeno sia quella di Bonhoeffer, poichè era invaso il tegmento del mesencefalo, sia la teoria talamica di Oppenheim poichè invaso era anche il talamo, sia quella di Kahler e di Pick, poichè il fascio piramidale era compresso nel suo decorso attraverso il peduncolo cerebrale, sia la teoria corticale di Eulemburg, Kolisch, Bernhardt e Murri, poichè irritato poteva essere dal tumore laterale il centro corticale dell'arto superiore.

Abbiamo già detto come la sordità bilaterale non poteva essere spiegata soltanto con l'invasione del lobo temporale sinistro; mentre essa invece trovava una spiegazione facile nella lesione delle bigemine, la quale effettivamente fu dimostrata dall'esame anatomo-patologico (invasione neoplastica delle bigemine di sinistra, compressione di quelle di destra). Così pure avendo già tenuto parola della bulimia, dell'aumento di peso e della tendenza al sonno, parmi superfluo tornarvi di nuovo sopra.

Circa l'andatura incerta e titubante, essa può essere spiegata sia dalla lesione del lobo temporale (Knapp e Mingazzini), sia dalle lesioni del lobo parietale (Oppenhein), sia dalla lesione del tegmento del mesencefalo (tutti gli autori mettono in rilievo i fenomeni atassici come uno dei sintomi più importanti dei tumori

delle bigemine), sia infine dalla lesione della trave, nei tumori della quale è stata parimente riscontrata con frequenza la *titubatio*.

Un ultimo fatto merita di essere notato. Risulta dall'anamnesi come nel paziente sin da dodici anni prima si fossero manifestati accessi epilettiformi. Ora si potrebbe domandare se i medesimi possano considerarsi già come il primo sintoma della neoplasia. Esistono invero nella letteratura numerosi casi di tumore dell'encefalo (di Sharkey, Bruns, Oppenheim, Bowlby, Giannuli, Mingazzini, Bindo De Vecchi, ecc.) in cui gli attacchi convulsivi avevano preceduto di 10, 20 e perfino 30 anni gli altri sintomi. Secondo Oppenheim tali casi vanno considerati in modo diverso; in casi di osteomi, di tumori ossificati, ovvero anche di tubercoli tale possibilità può essere ammessa; in qualche caso si può pensare anche che abbia preceduto un processo flogistico e sullo stesso punto si sia poi sviluppata la neoplasia.

Ma al difuori di questi casi, Oppenheim crede che si possa solo affermare che cervelli ad organizzazione epilettica rappresentano talora un substrato favorevole allo sviluppo dei tumori. Il nostro caso non può rientrare che in quest'ultima cacategoria poichè sarebbe assurdo ammettere che il sarcoma possa aver avuto il suo inizio fin da dodici anni addietro.

BIBLIOGRAFIA.

BIANCONE. *Contributo clinico ed anatomico allo studio dei tumori delle eminenze bigemine.* Riv. sper. di Freniatria, vol. XXV, fasc. III-IV.

BRISTOWE. *Cases of tumour of the corpus callosum.* Brain, 1884.

BRUNS. *Die Geschw. des Nervensystem.* Berlin, 1874.

DURET. *Les tumeurs de l'encéphale.* Paris, 1905.

FRANKL-HOCHWART. *Ueber Diagnose der Zirbeldrüsentumoren.* Zeitschr. für Nervenheilkunde, Bd. 37, S. 455.

GIANNELLI. *Contributo alla sintomatologia delle lesioni del corpo calloso.* Bollettino della Soc. Lancisiana degli Ospedali di Roma, anno XXIV, fasc. I.

KNAPP. *Die Geschwülste des rechten und linken Schläfenlappens.* Wiesbaden, Bergmann, 1905.

MARBURG. *Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldrüse.* Arbeiten von Obersteiner, Bd. XVII, S. 217.

MINGAZZINI. *Klinischer Beitrag zur Kenntnis der Hirntumoren.* Monatschr. f. Psych. und Neurol., Bd. XIX, H. 5.

ID. *Neue klinische und anatomo-pathologische Studien über Hirngeschwülste und Abszesse.* Archiv f. Psych., Bd. 47, H. 3.

ID. *Tumore del centro ovale fronto-rolandico, della fornix e del corpus callosum.* Riv. di Patol. nerv. e ment., anno XVI, fasc. 3.

OPPENHEIM. *Trattato delle malattie nervose.* Trad. ital., Milano, 1904, vol. II.

RAYMOND. *Clinique des malad. du syst. nerveux,* III, 1898.

SCHUPFER. *Sui tumori del corpo calloso e del corno di Ammone.* Riv. sper. di Freniatria, 1899, vol. XXV.

SCHUSTER. *Psychische Störungen bei Hirntumoren.* Stuttgart, Enke, 1902.

SEPPILLI. *Un caso di tumore del corpo calloso.* Annali di Nevrologia, anno XXVII, fasc. 3.

VALOBRA. *I tumori del mesencefalo.* Torino, 1910.

II.

LABORATORIO DI FISIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
Prof. BALDUINO BOCCI

La teoria dell'udizione più consentanea alla complessa morfologia dell'organo del Corti

per il prof. BALDUINO BOCCI.

I.

La morfologia dell'organo del Corti, oggetto d'incessanti indagini e cure per parte d'istologi valenti, non fu ancora sottoposta ad un esame critico dai cultori della fisiologia. L'Helmholtz (1), che prima aveva attribuito agli archi del Corti l'analisi dei suoni, fu costretto ad abbandonare questa opinione non appena Hasse (2) notò la mancanza di questi archi negli anfibi e negli uccelli. L'avere egli ricorso dipoi alla membrana basilare, supponendo che le fibre della medesima fossero accordate per certe altezze di tono e quindi capaci di convibrare come le corde di un pianoforte quando — a sordina elevata — s'intuona colla voce ad esempio una nota determinata, costituiva senza dubbio un ingegnoso e seducente tentativo per il fisico ancor memore delle belle scoperte fatte dal fisiologo di Heidelberg sul *timbro;* ma un tentativo ingiustificato per il morfologo che vedeva sotto il campo microscopico le fibre congiunte da sostanza unitiva e quindi inette a oscillare isolatamente. Il fatto, rilevato però solo in seguito, della non trascurabile distanza tra i piedi delle cellule del Corti e la membrana basilare che avrebbe dovuto — oscillando — sospingerle; e l'altro ancor più notevole dell'indipendenza assoluta delle fibre o corde della membrana basilare, che avrebbero dovuto invece essere in diretto rapporto con quelle cellule (2-3 fibre per ciascuna di esse!); infine la scoperta recente dello sfibrillamento a calice d'ogni cilindro assile cocleare per

distribuirsi a due o più cellule del Corti o *cigliate*, davano l'ultimo colpo alla dottrina dell'Helmholtz, inconcepibile senza la premessa *aprioristica* della comunicazione isolata tra cellule e fibre, diguisachè queste rappresentassero vie di conducimento ininterrotte tra i singoli elementi dell'epitelio terminale e quelli del rispettivo centro cerebrale. Infine l'immagine dell'occhio riposato, così squisitamente e periodicamente luminosa e cromatica in confronto a quella stabile e scolorata dell'occhio attivo stanco da pregressa fissazione, faceva per analogia pensare che il carattere di suono e rumore fosse dovuto a elaborazione specifica dei centri cerebrali uditivi e che, per conseguenza, una completa analisi dei toni nel congegno periferico cocleare non era nè verosimile, nè vera.

Più recentemente l'Ewald (3) riuscì a dimostrare in esili membranelle artificiali la formazione di onde stabili, variamente ampie e sopratutto variamente fitte a seconda dei diversi toni; onde stabilì che nel loro insieme davano luogo a impronte periferiche che credette interpretare quali *immagini acustiche*. Ma l'Ewald stesso, tutto penetrato del nuovo fatto sperimentale, non credè necessario discutere in quale membrana del tubo cocleare fosse meglio possibile la formazione di codeste onde stabili; egli prescelse puramente e semplicemente la solita membrana basilare. Eppure è evidente che la medesima era la meno adatta, poichè troppo complicata nella sua tessitura. Risulta dai suoi esperimenti che basta la benchè minima disuguaglianza o anomalia della membranella artificiale, perchè la produzione dell'onde stabili venga subito a mancare (lacune acustiche). Non si sa comprendere come la membrana basilare cogli archi e le cellule del Corti, colle cellule di Deiters e di Hensen, possa prestarsi alla genesi dell'onde suddette. Si potrà pensare che esse si formino lungo il pavimento del tunnel cioè in tutto quel tratto che, compreso tra i piedi dei pilastri, va dal giro basale della chiocciola all'apice raggiungendo nell'uomo l'approssimativa lunghezza di mm. 33.5 e la larghezza media di mm. 0.073 (Retzius) (4). Invero, quantunque la più piccola onda microfotografata da Ewald abbia una ampiezza molto maggiore, non si può certo negare che, nell'intervallo tra i piedi dei pilastri, si possono generare onde più strette e che in ogni caso esse si possono distribuire rare o fitte salendo lungo il tunnel spirale. La membrana tectoria o del Corti, fibrosa e omogenea, che ha una larghezza media radiale di mm. 0.32, parrebbe senza dubbio più adatta a vibrare con formazione di onde impressionanti i peli delle cellule cigliate quasi a contatto; ma anche, ricorrendo ad essa, niuna verosimile spiegazione si può dare del cavo del tunnel così bene formato e mantenuto dai pilastri e dall'arcate, nè degli spazî intercellulari di Nuel comunicanti col tunnel, nè del transito protetto tra essi delle fibre cocleari, nè dei rapporti di parecchie migliaia di brevi cellule cilindriche (le cigliate del Corti) colla membrana reticolata di Kölliker, nè dell'aderenze con questa degli elementi di Deiters e di quelli di Hensen.

Alla teoria di Helmholtz, a quella di Ewald bastano una membrana vibrante in diretta o indiretta comunicazione colle fibre cocleari; tante e così fini formazioni dell'organo del Corti non trovano nessuna utile applicazione. Così pure dicasi per l'altre teorie di Rutherford e di A. Waller, di Max Meyer e di E. ter Kuiles (5); non v'ha chi non vegga come tutto ciò è assurdo. Chiunque ha avuto

occasione di eseguire preparati sull' organo del Corti, ha certo fatto le seguenti osservazioni.

Mentre accade nei preparati per dissociazione di osservare lembi della membrana basilare quasi del tutto spogli di cellule di Hensen e di Claudius, non avviene quasi mai di trovarli privi dell'impronte dei pilastri del Corti e delle cellule di Deiters; gli uni e le altre distaccandosi vi hanno lasciato aderente una piccola porzione della loro base d'impianto. Se il liquido fissatore (l'acido osmico ad esempio) produce effetti così differenti, è d'uopo ammettere una sostanza unitiva, che fa più tenacemente aderire quelle basi d'impianto al tessuto della membrana basilare. Il lato più esterno di questa — precisamente quello che in senso radiale si distende dai piedi dei pilastri esterni al legamento spirale distaccatosi bruscamente — mostra fibre numerose a decorso parallelo. La grande regolarità di tali fibre e la speciale nitidezza con cui si rivelano all'occhio dell'osservatore invitarono l'Helmholtz e i seguaci di lui a considerarle, insieme all'altre più interne meno distinte, come corde tese e gradatamente crescenti in lunghezza dalla base all'apice della chiocciola.

Quantunque siano rari i preparati per dissociazione, che diano opportunità di studiare la membrana reticolare di Kölliker (6), non può tuttavia negarsi che alcune volte anch'essa si presenti in felice posizione sotto il campo microscopico, mostrando i numerosi ed elegantissimi anelli delle sue maglie. Un esame anche fugace permette di distinguere subito la differente forma di tali anelli: alcuni sono rotondeggianti; altri schiacciati lateralmente a mo' di falangi; queste s'interpongono a quelli per costituire diverse serie unite fra loro, in guisa che gli anelli di una serie intermedia corrispondono alle falangi e inversamente. Siccome spesso gli anelli non appaiono vuoti ma pieni e punteggiati, si deve senza alcun dubbio ritenere che l'acido osmico serri esageratamente le maglie della membrana reticolare attorno all'orlo periferico delle cellule del Corti, strappandolo con l'intera cupola nella preparazione. Il fatto poi che gli spazî appiattiti delle falangi si trovano costantemente ripieni, come quelli che servono all'inserzioni dei prolungamenti più periferici delle cellule di Deiters, rende ancor più verosimile e logica la fatta supposizione.

Se è vero che nei tagli perpendicolari del dotto cocleare la membrana tectoria o del Corti assume le più differenti posizioni col terzo esterno del suo bordo libero, piegato in basso o in alto ed anche proprio rivoltato, non può negarsi che talvolta si distenda regolarmente al disopra dei peli delle cellule cigliate interne ed esterne attaccandosi con questo bordo alle prime cellule di Hensen. Si comprende quindi come, mentre microscopisti di valore hanno interpretato questo contatto quale aderenza vera e propria (Boettcher, Deiters, Loewenberg, Henle), altri abbiano sostenuto trattarsi di semplice apposizione esagerata dai liquidi fissatori (Hensen, Retzius) (7). Per naturale conseguenza i fautori della prima ipotesi erano portati ad ammettere l'esistenza di altri canali spirali; invero la scala vestibolare non era più divisa dalla sola membrana di Reissner, ma anche suddivisa dalla tectoria. Crediamo di apporci bene col Kishi (8), ammettendo che il lembo più esterno della membrana del Corti aderisca alla lamina reticolata di Kölliker, subito dopo le

falangi più esterne delle cellule di Deiters; il rasoio può tuttavia nel taglio stirarla e romperla, quando non l'abbia già distaccata l'acido carbonico sviluppatosi per la decalcificazione.

L'errore — per il quale nelle prime figure rappresentative di tagli perpendicolari del dotto cocleare si dava alle cellule cigliate un'altezza maggiore di quella che loro convenisse in realtà — è stato così decisamente riconosciuto, che ora quegli elementi si rappresentano brevi, sopraelevati dalla membrana basilare, cilindrici, appoggiati appena alle cellule di Deiters, liberi negli spazî intercellulari comunicanti col tunnel spirale e attaccati cogli orli delle cupole cigliate agli anelli della membrana reticolata. Le ciglia, in numero di 12-20 per ciascuna cellula, spesso distribuite su di una linea leggermente curva, sono così brevi da raggiungere appena la lunghezza media di 5-6 μ; non sono vibratili nè oscillanti per suoni o rumori. Le oscillazioni osservate dall' Hensen (9), per trasmissione di un suono nell'acqua, nei peli dei sacchi *otolitici* dei crostacei (*Mysis*), non solo non potrebbero oggi essere invocate per ciglia tanto brevi come quelle delle cellule del Corti, ma neppure per le setole relativamente lunghe delle macule nel sacculo e nell'otricolo. Oggi la vertigine per applicazione di corrente costante in corrispondenza delle fosse mastoidee, la vertigine per rotazione intorno al proprio asse, il girare compensativo dei globi oculari nell' inclinarsi del capo verso la spalla, il senso ingannevole di propulsione indietro o in basso quando la locomotiva o l'ascensore improvvisamente s'arresta, l' impossibilità dei sordomuti immersi nell'acqua di ritornare alla superficie se per malattia ebbero anche distrutto il labirinto membranoso, hanno potentemente contribuito a far considerare quest' ultimo nel suo complesso (in particolare il sacculo o l'otricolo) come organo *statico*, onde il nome di *statocisti* alle due vescicole e di *statoliti* agli otoliti, generalizzando l' idea di Verworn per organi simili degli animali inferiori (10). Gli otoliti, specificamente più pesanti dell'endolinfa che li circonda, premerebbero i peli sensitivi o in questo o in quel senso, e precisamente a seconda che il corpo e quindi il labirinto venga portato in un' altra direzione che non sia la verticale (Breur) (11).

Merita l'attenzione del morfologo e più ancora, come presto vedremo, quella del fisiologo il così detto spazio intercellulare di Nuel, o galleria spirale secondaria, in comunicazione colla primaria costituita dai pilastri del Corti. Questa galleria secondaria ha per suo limite interno tutta la serie dei pilastri esterni, per suo limite esterno la prima serie delle cellule di Hensen, mentre è chiusa in basso da una corrispondente porzione della membrana basilare e in alto da una corrispondente porzione della membrana reticolata. Tra queste porzioni corrono sepimenti costituiti dalle cellule di Deiters, e tra i sepimenti interspazî cellulari. Si deve quindi immaginare che, tra i pilastri esterni e le cellule di Deiters, esistono intervalli a livello e sempre più numerosi collo svolgersi in giro del tubo cocleare; più o meno ampî, più o meno regolari, riempiti parzialmente e in alto dalle cellule del Corti liberamente sospese.

Le fibre cocleari amieliniche attraversano unite e divise, con decorso quasi radiale, il tunnel primario e gli spazî di Nuel, intrecciandosi a plessi (Ranvier) (12) da cui si dipartono cilindri assili che si sfibrillano per avvolgere e forse anche pe-

netrare (Kolmer) (12) con panieri di fili le cellule cigliate. La galleria primaria e le secondarie di Nuel sono ripiene di un liquido in cui nuotano le fibre nervose e le cellule uditive; siffatto liquido s' intorbida e diventa granuloso coi vari mezzi fissatori.

II.

Non sarà difficile ora, dopo tutte queste considerazioni critiche sulla complessa morfologia dell'organo del Corti, addivenire all'esposizione di una teoria che non trascuri tanti o così diversi elementi che lo compongono, distribuendosi su un tubo spirale che permette la numerosa stratificazione di essi in piccolo spazio chiuso, adatto alla risonanza e alla genesi pronta di vibrazioni delicatissime.

In un libro, che è ora in corso di stampa (14), io ho creduto di poter definire la sensazione visiva, uditiva, tattile con queste parole: « è l'attenzione della psiche all'immagine centrifugata da determinate aree cerebrali, che, per ereditarietà ed abitudine, aggiungono alle impronte periferiche retiniche, labirintico-cocleari, mucoso-cutanee l'elaborazione specifica e rispettiva di luce e colore, di suono e rumore, di freddo, di caldo e di pressione ».

L'idea, emessa del Pflüger e accolta dalla scuola germanica, per cui si sarebbe dovuto parlare di *anima spinale* ogni volta che un animale — tagliato a tutta spessezza al disopra del midollo lombare — avesse compiuto cogli arti inferiori movimenti adatti ad allontanare uno stimolo abnorme, sembra caduta di fronte ad esperimenti meglio condotti e con più rigore interpretati.

Nel laboratorio di Fisiologia dell'Università di Siena fu concesso per la prima volta di esaltare la sensibilità dolorifica della rana esculenta fino al punto di farla miagolare fortissimamente ad ogni pinzettamento delle gambe e delle braccia; bastava iniettare sotto la pelle un po' d'acqua salata (10 % NaCl) perchè si ottenesse il vociare stridulo e prolungato delle comuni pupattole gridanti (15). Una reazione così caratteristica dell'organo della voce era accompagnata da sforzi grandissimi di tutto il corpo; asportando il cervello e i talami quella reazione scemava sino a scomparire senza che l'animale smettesse i movimenti energici e le sue pose impressionanti. Persino nella rana dunque la sensazione cosciente era cerebrale (16).

Oggi il chirurgo può narcotizzare (stovainizzare) il midollo lombare di un infermo e far sì che il medesimo assista indifferente, cioè senza dolore, alla resezione del suo piede o della sua gamba; può anche narcotizzare il midollo dorsale e resecare la mandibola, invitando il soggetto insensibile del pari a fare movimenti opportuni per espellere dalla bocca il sangue che lo imbarazza. In tutti questi casi la sostanza iniettata rende inette al conducimento le vie midollari interposte tra la regione operata e il cervello, onde l'anestesia locale e la coscienza vigile sempre in tali operati. Per attutire o del tutto assopire quest'ultima sarebbe necessario che il narcotico agisse direttamente sul cervello; invero il grido della rana surriferita cessa, stovainizzando la massa cerebrale in luogo di asportarla.

Solo però l'occhio riposato — che consente di rivedere luminosa e cromatica (con fasi crescenti di luce e colore e decrescenti sino alla completa oscurità) un'immagine scialba e negativa ottenuta, per fissazione coll'altro occhio, da superficie bianca nella sua totalità o bianca con figura nera centrale — poteva riuscire, come di fatto riuscì, a dimostrare in modo evidente che i caratteri luminosi e cromatici, aggiuntisi all'impronta retinica, erano dipendenti dal lavorìo speciale delle cellule disseminate in certe aree cerebrali (17).

Quindi si può per analogia — anche per la sensazione tattile ed uditiva — parlare d'impressioni cerebrali centrifugate; si sa che un amputato può riferire alle parti che non possiede più molte impressioni che continua a risentire; come pure è noto che individui affetti da sordità acquisita sentono vibrare nell'orecchio suoni e rumori ridestatisi nei centri temporali (suoni e rumori propriamente soggettivi). È accertato che, nei rari casi di audizione colorata, non si può pensare a una vocale o a una sillaba o a una parola o a un numero o a una nota musicale, senza annettervi colori speciali e anche figure geometriche speciali.

Ma è evidente che — senza l'esteriorizzazione luminosa e cromatica delle immagini postume mediante l'occhio riposato — non sarebbe lecito ammettere obbiettivazioni formali dell'immagini tattili ed acustiche per attività dei centri cerebrali rispettivi.

Una teoria dunque dell'udizione — non potendo sperimentalmente fondarsi sul modo di funzionare delle cellule ricettrici cerebrali, perchè queste (contrariamente a quanto accade delle visive) non riescono a proiettare contemporaneamente e il fenomeno sonoro e la speciale forma vibratoria che può essere ad esso inerente — deve studiarsi di riuscire, se non vera, almeno verosimile col tenere in debito conto le molte e diverse parti costitutive dell'organo del Corti.

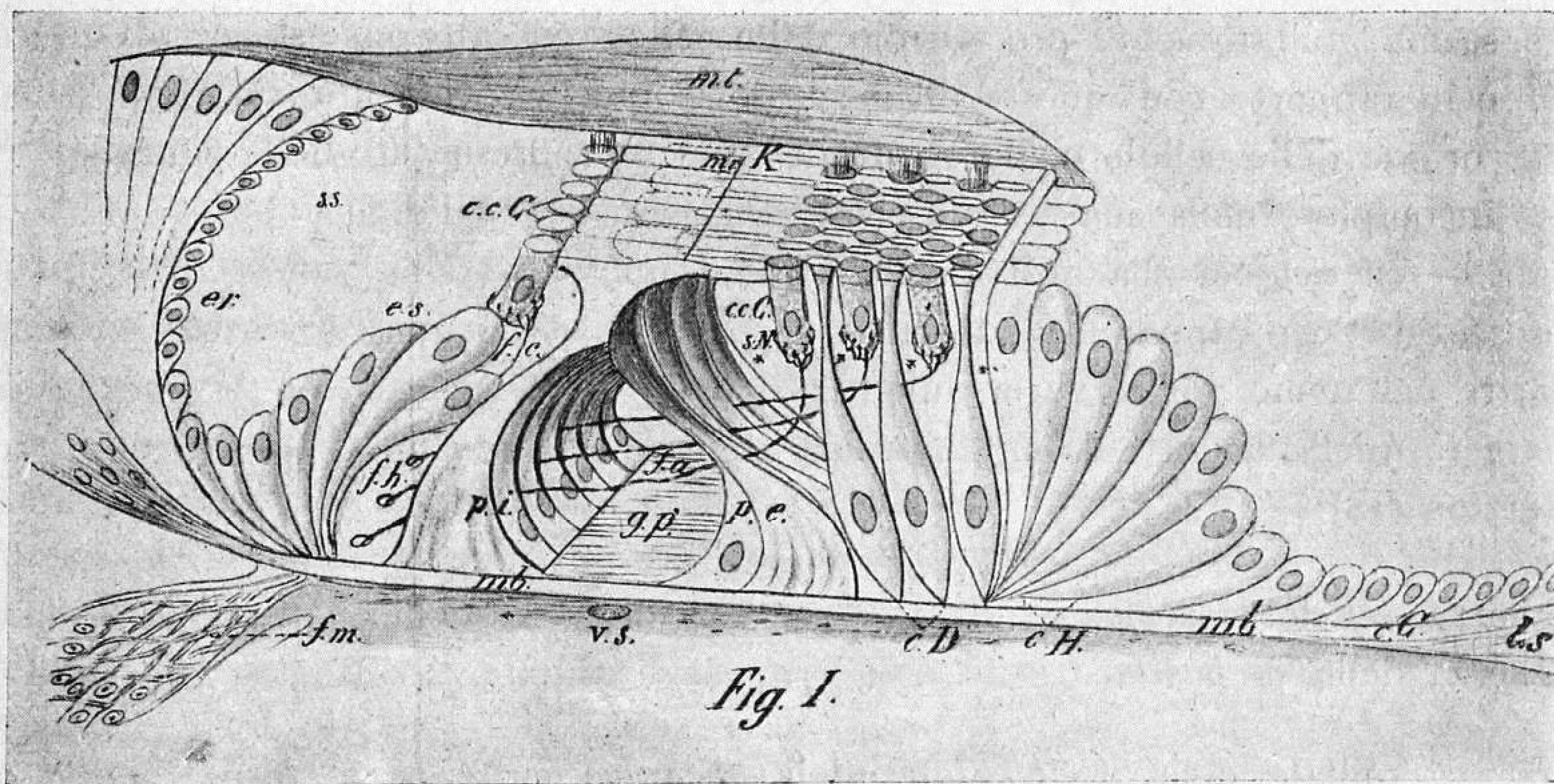


Fig. I.

La figura schematica 1 lascia vedere in (*m-b*) la membrana basilare col suo vaso spirale (*v-s*), in (*p-i*) i pilastri interni del Corti, in (*p-e*) i pilastri esterni, in (*c-D*) le cellule di Deiters, in (*c-H*) le cellule di Hensen, in (*c-C*) le cellule di Claudius; inoltre (*m-r-K*) è la membrana reticolata di Kölliker con i suoi anelli

e le sue falangi, (*m-t*) è la membrana tectoria, (*c-c-C*) i brevi elementi cigliati del Corti in serie unica e triplice, (*s-N*) gli spazî intercellulari di Nuel, (*g-p*) la galleria principale o tunnel, (*f-m*) le fibre mieliniche cocleari, (*f-h*) i fori di transito dell'*habenula* perforata, (*f-a*) le fibre amieliniche che attraversano in varia direzione il tunnel, (*f-c*) le terminazioni a calice dei cilindri assili sfibrillati, (*l-s*) il legamento spirale, (*s-s*) il solco spirale, (*e-s*) l'epitelio di sostegno, (*e-r*) l'epitelio di rivestimento.

Se la moderna istologia considera l'impalcatura della retina come fatta dalle cellule del Müller, che costituirebbero la membrana interna del Pacini, la m esterna dello Schultz e, colle molte propaggini intermedie, gran parte dei due strati reticolari (anche detti granulari, plessiformi), si ha il diritto di ritenere che i pilastri del Corti e le cellule del Deiters formano l'impalcatura dell'organo del Corti, inviando propaggini in senso radiale per contribuire alla formazione della membrana basilare e reticolata. Lo scopo di tutta questa complicata costruzione spirale è chiaramente additato dal decorso delle fibre cocleari entro la galleria primaria e le secondarie comunicanti con quella. Le cellule cigliate si sieggono appena (per servirmi di una felice espressione di Ranvier) in alto delle cellule di sostegno, non ostacolate da elementi estranei di nessun genere.

Le ciglia di queste cellule, che lambiscono la superficie inferiore (timpanica) della *m. tectoria* tesa, urtano la medesima dando luogo all'impulso nervoso. Vedremo subito con apposito apparecchio, che si può chiamare otismoscopio acustico (ὠθισμός, urto), come verosimilmente possa avvenire quest'urto. Giova anche notare che il corpo delle cellule cigliate non ha lo stesso spessore, nè la stessa lunghezza; che le fibre cocleari — libere nelle gallerie secondarie e nella primaria — offrono un differente percorso dai fori dell'*habenula* ai punti di distribuzione dei cilindri assili sfibrillati. Quel percorso, in qualsiasi taglio perpendicolare del dotto cocleare, scema gradatamente procedendo dalle cellule cigliate più esterne all'interne. Le fibre in rapporto con queste ultime sono le più brevi, le fibre in rapporto col quarto ordine delle cellule cigliate esterne (non è rappresentato nella figura, perchè spesso incompleto nella sua serie ascendente) sono le più lunghe.

Ma — riferendoci alla nostra figura, in cui un tratto della galleria principale è rappresentato con apparenza di rilievo — non bastano queste considerazioni per giudicare nell'uomo della varia lunghezza delle fibre cocleari; si devono ad esse aggiungere quelle dedotte da molte misure quali ad esempio si rivelano da un quadro di Retzius (18):

Lunghezza del dotto cocleare . . . . mm. 35.00
Lunghezza della *m. basilare* . . . . » 33.5

Larghezza radiale della *m. basilare* (dall'*habenula* perforata al legamento spirale):

alla base . . . . » 0.21
nel mezzo . . . . » 0.34
all'apice . . . . » 0.36

Larghezza radiale della *m. tectoria*:

alla base	mm.	0.285
nel mezzo	»	0.34
all'apice	»	0.345

Altezza del cavo del tunnel (perpendicolare al piano della membrana basilare):

alla base	»	0.028
nel mezzo	»	0.045
all'apice	»	0.049

Distanza tra i piedi dei pilastri:

alla base	»	0.048
nel mezzo	»	0.081
all'apice	»	0.09

Lunghezza delle cellule cigliate interne:

alla base	»	0.018
nel mezzo	»	0.024
all'apice	»	0.024

Lunghezza delle cellule cigliate esterne:

alla base	»	0.03
nel mezzo	»	0.04
all'apice	»	0.04

Allargandosi dunque la membrana basilare dalla base all'apice del dotto cocleare, innalzandosi le arcate dei pilastri, divaricandosi sempre più i loro piedi, ingrandendo anche gli spazî intercellulari di Nuel, le fibre cocleari necessariamente si allungano nel loro percorso ascendente.

Se si calcola inoltre che i fori dell'habenula perforata raggiungono quasi il numero di 4000, che per ciascuno di essi transitano parecchie fibre riunite, che il numero delle cellule cigliate interne può essere portato a 3500-4000 e quello delle esterne a 12-16,000, si può dedurre che è relativamente notevole la quantità delle fibre cocleari, malgrado la distribuzione periferica di ciascuna a due o più cellule cigliate.

Chi ora avesse vaghezza di considerare le cellule cigliate come tasti di pianoforte, le fibre cocleari come corde; chi volesse stabilire la divisione in ottave, ciascuna con toni e semitoni, potrebbe farlo facilmente. E, sempre ricorrendo all'analogia del pianoforte, potrebbe parlare di accordi, di toni fondamentali e armonici, di consonanze e dissonanze e insomma addivenire ad una esauriente analisi dei suoni nell'organo del Corti.

Tutto ciò sarebbe perfettamente inutile: l'importanza di quest'organo è di dar luogo ad impulsi nervosi mediante urti delle ciglia contro la membrana tectoria, e l'apparecchio della figura schematica 2 serve a dare di questo presupposto una dimostrazione sperimentale.

Consta delle seguenti parti:

1-2, tubo di vetro che porta in *3* ossia nel mezzo e internamente, una piastrina metallica in rapporto col segnale elettro-magnetico Deprez *5*. Questo tubo rappresenta la coclea ossea longitudinalmente distesa: la piastrina, che può essere abbassata, funzionerebbe da membrana tectoria piuttosto rigida.

6-7, intestino tenue di cavia, diligentemente ripulito e ripieno di acqua (dotto cocleare incompleto), con sopra in *8-9* due pennellini metallici (cellule cigliate) in rapporto colla pila Grenet *4* e col segnale elettro-magnetico; i due pennellini sono affidati al cordoncino mesenterico (membrana reticolata) che, a tale scopo, non venne tagliato. L'estremo *6* si avvolge a fondo cieco (fondo cieco cupolare del dotto cocleare)

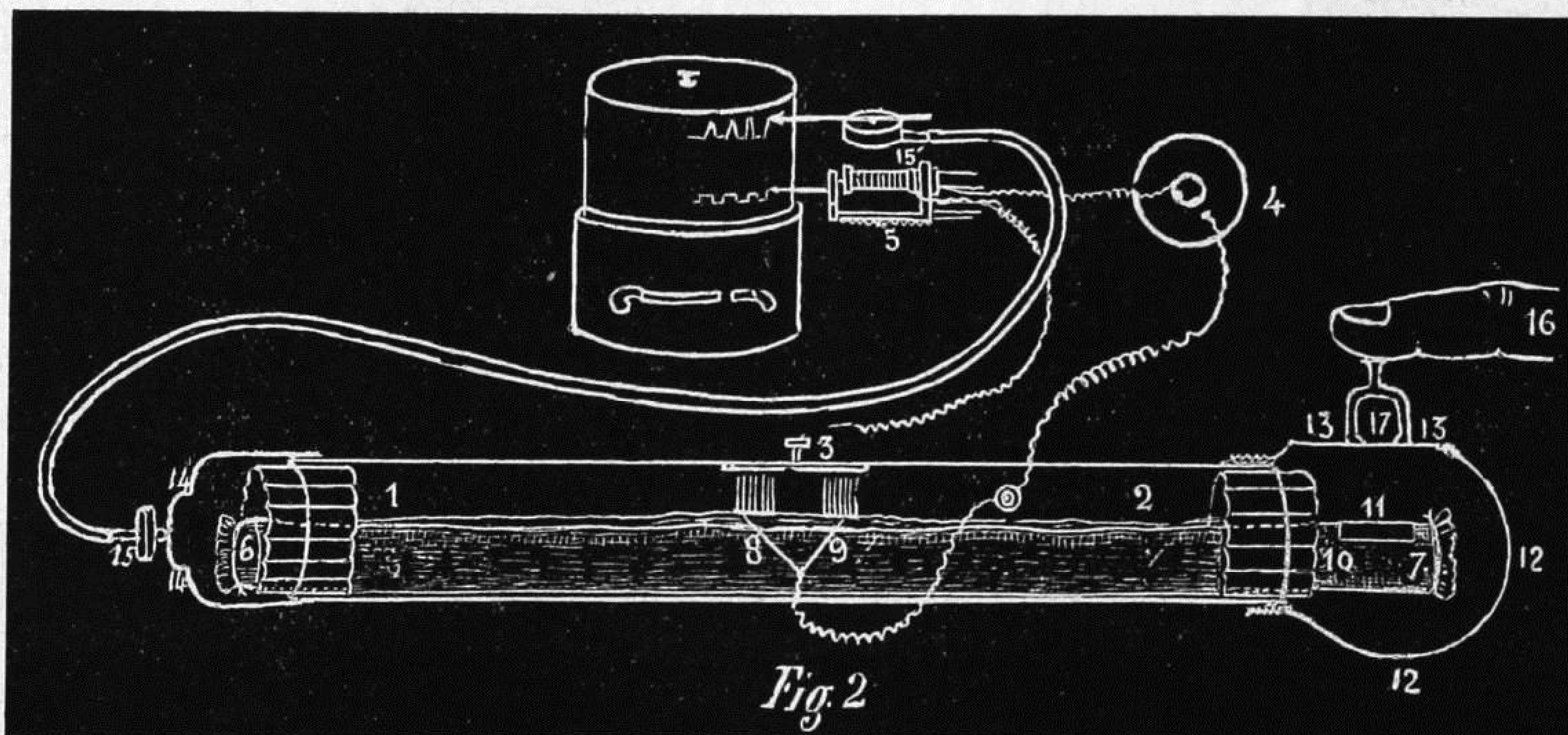


Fig. 2

intorno a un rocchettino di vetro addossato a un anello di sughero il quale, essendo scannellato, non riempie esattamente il tubo di vetro. L'estremo *7* termina pure a fondo cieco (fondo cieco vestibolare) ed è sostenuto internamente dal tubetto fenestrato di vetro *10-7*.

11, parte libera dell'intestino e, dall'interno, tesa dall'acqua (endolinfa).

12-12, ampolla di vetro svitabile (vestibolo osseo).

13-13, membrana elastica che chiude una larga apertura (finestra ovale).

14-14, ditale elastico di chiusura (finestra rotonda) in rapporto coi due timpani *15, 15'*.

Volendo sperimentare si procede così: si svita l'ampolla di vetro e si riempie di acqua questa e il tubo *1-2*; si torna ad avvitare. Il dito *16* prema a colpetti leggerissimi isolati la staffa *17*, attaccata alla membrana *13*, e conseguentemente il liquido (perilinfa, endolinfa). I pennellini metallici si sollevano, le loro punte vengono a contatto della piastrina chiudendo il circuito elettrico; il ditale elastico *14* influenza i due timpani. Sul cilindro coperto di carta affumicata si ottengono i segnali di chiusura del circuito e grafo-manometrici. Non si può dubitare che questo appa-

recchio si presterebbe del pari — per la sua straordinaria sensibilità — ad essere influenzato dai suoni e dai rumori, se fosse debitamente posto in rapporto con un modello molto ingrandito dell'orecchio esterno e del cavo timpanico, che spero vedere eseguito e condotto a termine quanto prima.

Si può obiettare che lo schema della figura 2 è troppo semplicizzato; la divisione primaria in scala timpanica e vestibolare, la divisione secondaria di questa in scala vestibolare propriamente detta e in dotto cocleare non sono rigorose; ma queste ed altre particolarità di struttura sono nel caso nostro pressochè insignificanti; poichè certo la pressione del liquido nell'otismoscopio ad ogni minimo colpo del dito deve, come quella della vera endolinfa determinata dalle escursioni della staffa nella finestra ovale, trasmettersi in tutte le direzioni. Non è lecito invocare gli eventuali ammortizzamenti delle scosse alla finestra rotonda e la notevole resistenza della membrana basilare per concludere che questa non abbia attitudine a vibrare insieme a tutta l'impalcatura fatta dagli archi del Corti, dalle cellule di Deiters, dalla membrana reticolata.

Le cellule cigliate, divise in varî ordini ascendenti dalla base all'apice della chiocciola, non identiche in grossezza e in lunghezza, non contraenti gli stessi rapporti con la membrana reticolata e in senso radiale e in senso assiale, non urteranno tutte contemporaneamente — nello stesso giro e ne' vari giri cocleari — contro la superficie timpanica della membrana tectoria; tanto più che dalle sezioni microscopiche si rileva che la medesima non passa, nel suo decorso obliquo radiale, alla stessa distanza delle cupole cigliate. Nè inoltre può escludersi che, attraverso la cedevole membrana di Reissner, la membrana tectoria risenta i variabili effetti della pressione endolinfatica che si determina lungo la scala vestibolare.

Comunque — verificatosi l'urto — le molecole che compongono il protoplasma delle cellule cigliate deviate dalla loro posizione di stabile equilibrio, acquisteranno un'energia cinetica o di movimento, che è quanto dire entreranno in vibrazione; onde l'originarsi dell'impulso. Un tal moto vibratorio non può essere composto e sintetico, ma semplice e analitico. Mentre la membrana timpanica tramuta i *varî elementi fonici* in una vibrazione complessa, come fa la lamina che chiude la capsula scrivente del fonografo di Edison, i protoplasmi delle cellule cigliate atteggiano i loro intimi moti molecolari in conformità di quei primi elementi costitutivi. Ma questa analisi periferica è perfettamente muta; perchè diventi sonora è d'uopo che i moti singoli tornino a fondersi nei centri celebrali. Al che appunto provvede il modo particolare di terminazione delle fibre cocleari; la stessa fibra, dipartendosi da due o più cellule periferiche, approderebbe ad un'unica cellula ricettrice cerebrale (lobo temporale), che possiamo supporre schierata sul medesimo piano e sulla medesima linea delle congeneri, destinate pure a ridare la vibrazione fonica complessa in forma di *immagine acustica.* La disposizione elegante ed ordinatissima, ma discontinua, delle cupole cigliate in senso assiale (sono frapposte le falangi della m. reticolata) sembra fatta apposta per rendere possibile la *fusione* delle vibrazioni *disgiunte* nell'apparato periferico.

Conclusioni.

1. Le teorie sull'udizione di Helmholtz, di Ewald, di Rutherford, di A. Waller, di Max Meyer e di E ter Kuiles — ricorrendo alla sola membrana basilare senza punto discutere la delicata e complessa morfologia dell'organo del Corti — non possono interamente essere accolte e considerate come esaurienti e definitive nella complessa questione.

2. La distinzione della moderna morfologia tra parti costituenti la trama d'impalcatura o di sostegno degli organi periferici di senso specifico e parti propriamente sensitive, cioè destinate ad essere impressionate da stimoli omologhi ed eterologhi, è sopratutto fondata sulla comunicazione di quest'ultime colle rispettive fibre nervose afferenti.

3. Nel dotto cocleare funzionano da formazioni di sostegno i pilastri del Corti con le arcate, le cellule di Deiters e di Hensen nonchè la membrana basilare e reticolata; funzionano da elementi sensitivi le sole cellule cigliate che generano l'impulso nervoso urtando contro la membrana tectoria.

4. Il moto vibratorio, che si determina in siffatte cellule, non può essere composto e sintetico, ma semplice e analitico: mentre la membrana timpanica tramuta i *vari elementi fonici* in una vibrazione complessa, come fa la lamina che chiude la capsula scrivente del fonografo di Edison, i protoplasmi delle cellule cigliate atteggiano i loro intimi moti molecolari in conformità di quei primi elementi costitutivi. Ma quest'analisi periferica è perfettamente muta; perchè diventi sonora è d'uopo che i moti singoli tornino a fondersi nei centri.

5. A ciò provvede il modo particolare di terminazione delle fibre cocleari; la stessa fibra, dipartendosi da due o più cellule periferiche, approderebbe ad un'unica cellula ricettrice cerebrale (lobo temporale), che si può supporre schierata sul medesimo piano e sulla medesima linea delle congeneri, destinate pure a ridare la vibrazione fonica complessa in forma d'*immagine acustica.*

Siena, 24 aprile 1911.

LETTERATURA.

1. Pflügers Archiv, *1*, 1869, 1. *Die Lehre von den Tonempfindungen.* Braunschweig, 1877, 5. Ausgabe, 1896.
2. Zeitschr. f. wiss. Zool., *17*.
3. Pflügers Archiv, *76*, 1899, 147; *93*, 1903, 485.
4. *Das Gehörorgan der Wirbelthiere.* Stockolm. 1884, 356.
5. Nagel. Handbuch d. Physiologie d. Menschen. III (2), 571.
6. Retzius. *Das Gehörorgan,* etc., 212.

7. RETZIUS. Op. cit., pag. 210, 218, 224, 228, 223, 353.
8 Pflügers Archiv, *116*, 1907.
9. Zeitschr. f. wiss. Zool., *13*, 1863, u. *Hermanns Handbuch der Physiologie*, *3* (2), 99 ff. u. 107 ff., 1880.
10. Pflügers Archiv, *50*, 1891 (*Schluss*, 470).
11. Pflügers Archiv, *44*, 1889, 135; *48*, 1891, 195; *68*, 1897, 596.
12. *Traité technique d'Histologie*, 1015, 1017.
13. Anatomischer Anzeiger, *27*, 1905, 418-421.
14. *Nell'arte, nella vita, nella morale. Peregrinazioni di un fisiologo*. 1911.
15 Lavori del Lab. di Fisiol. di Siena, III: *Il riflesso tonico diffuso e le soluzioni saline ipertoniche* (Dott. BRUNACCI, aiuto). Verworns Zeitsch. f. allgem Physiol., *9* (3, 4), 1909.
16. Cfr. *Studi critici e sperimentali intorno ad alcune questioni controverse di fisiologia*. Parte prima (*Fisiologia del sistema nervoso*). (B. BOCCI), tip. Lazzeri, Siena, 1908, pag. 58-63.
17. *Ibidem*, pag. 5-31.
18. Op. cit. 356.

III.

MANICOMIO PROVINCIALE DI ROMA

Prof. G. MINGAZZINI

Studio clinico ed anatomo-patologico sulla dementia paralytica post tabem

per il dott. PUBLIO CIUFFINI
assistente nella R. Clinica Medica, aiuto medico negli ospedali.

Continuazione e fine, v. fasc. 7).

L'attenta osservazione dei casi clinici, che io potei raccogliere ed esaminare, mi permette alcune considerazioni, che verrò brevemente esponendo. Che la demenza paralitica nel decorso della tabe si sviluppi più frequentemente negli uomini che nelle donne è un fatto fuori discussione. Già Meyer aveva notato che nel sesso femminile si sviluppano con maggiore facilità le psicosi tabiche non paralitiche ed Ormerod aveva rilevato come tanto la tabe, quanto la demenza paralitica

sono più frequenti nell' uomo che nella donna. Lo studio dei miei casi di paralisi progressiva nel decorso della tabe mi permette di confermare pienamente l'opinione dei due ricordati autori. Su 52 pazienti difatti soltanto 6 (11.54 %) appartenevano al sesso femminile. La preponderanza quindi della unione delle due malattie nell'uomo sarebbe molto considerevole, quando si pensa che quasi il 90 % dei colpiti appartengono al sesso maschile. Fatto questo che indubbiamente dipende in parte dalla frequenza maggiore della semplice tabe nell'uomo; diciamo in parte, e non unicamente, perchè le ricerche da me compiute non mi permettono di escludere o di affermare che, data una tabe, questa ha maggiore o minore probabilità di unirsi e di complicarsi alla demenza paralitica, a seconda che si tratti di un uomo, o di una donna.

L'età ha senza dubbio una influenza ben manifesta sull'insorgere della demenza paralitica nel decorso della tabe. Dalle mie tavole risulta che la frequenza aumenta progressivamente fino ad un massimo, che si verifica fra 40-45 anni, da questa epoca la frequenza è gradualmente minore, fino ad essere minima fra 60-65 anni. Entro questo periodo i casi di demenza paralitica *post tabem* si osservano colla identica proporzione, che ho notato fra 30-35 anni. I miei casi più specialmente si osservarono in questo ordine: 2 (3.85 %) fra 30-35 anni; 6 (11.54 %) fra 35-40; 20 (38.46 %) fra 40-45; 10 (19.23 %) fra 45-50; 9 (17.30 %) fra 50-55; 3 (5.76 %) fra 55-60; 2 (3.85 %) fra 60-65 anni. Non ho visto casi di demenza paralitica *post tabem* dopo i 65 anni, nè prima dei 30. Occorre notare come Nageotte abbia osservato che più la tabe è antica, meno è probabile che si complichi colla paralisi, opinione alla quale si associano Dejerine e Thomas. Anche le mie osservazioni, le quali rivelano una maggiore frequenza della demenza paralitica post tabem nell'età media ed una minima nell'età più avanzata, mi fanno accogliere e pienamente confermare la conclusione degli autori testè ricordati.

I dati da me riferiti circa l'età nella quale la demenza paralitica fu constatata nel corso della tabe dorsale hanno uno speciale valore per il fatto che l'osservazione dei pazienti avvenne in generale entro il primo anno della comparsa dei disturbi psichici: eccezionalmente essa fu fatta entro un periodo di tempo posteriore, che non superò mai i 3-4 anni.

Se si considera la professione dei tabici, che divengono paralitici, si nota come sieno rappresentati molti mestieri ed alcune professioni: si può tuttavia osservare come il numero maggiore spetti agli operai, i quali rappresentano circa un terzo dei colpiti. Questa maggiore frequenza del determinarsi della paralisi progressiva nel decorso della tabe dorsale in persone nelle quali in generale le facoltà intellettuali non sono chiamate a compiere un lavoro intenso e prolungato, mi sembra che mal si accordi col concetto della iperfunzione nel determinismo di alcuni stati morbosi, recentemente discussa e messa in luce da Edinger. Potrebbe tuttavia ritenersi che questa apparente contradizione dipenda dal fatto che ai Manicomi ricorrono coloro, che per le speciali condizioni, sopratutto finanziarie, non possono avere asilo e cura nella propria famiglia. Non può porsi in dubbio che ciò accada più frequentemente; il fatto però di una maggioranza così notevole di una sola classe di persone, la quale da sola rappresenta, come dissi, la terza parte di individui con

altre professioni, altri mestieri, a me sembra debba avere il suo valore e non rappresentare un fatto puramente occasionale.

Importante mi è parso ricercare se nei miei pazienti potevano mettersi in luce delle influenze ereditarie, delle quali non parlano gli autori, che si sono occupati di questo argomento: infatti solo incidentalmente Joffroy ricorda come l'importanza principale nella etiologia della tabe e della demenza paralitica spetti alla mancanza di vitalità congenita del sistema cerebro spinale, fatto più che altro in dipendenza dei propri progenitori. In 21 casi (40.38 %) risulta nettamente una eredità neuropsicopatica; in 25 pazienti (48.08 %) non si potè con precisione affermare nè escludere, mentre in 6 (11.54 %) le notizie raccolte dai pazienti, o dai loro parenti, tenderebbero a far completamente escludere qualsiasi influenza del genere. Se si pensa adunque che senza dubbio anche in molti dei casi raccolti nella seconda categoria dovevano esistere alterazioni morbose a carico del sistema cerebrospinale nei loro antenati, si nota subito come i 21 pazienti della prima serie debbano essere aumentati discretamente e ci si convince allora come le influenze ereditarie, che è forse possibile ammettere in più della metà dei casi, debbano avere una certa importanza nella genesi dei due stati morbosi.

Importanza che potrebbe essere notevole, se si pensa che solo nell'11.54 % dei colpiti da demenza paralitica mi fu possibile di escluderle completamente ed assolutamente.

Non ho invece osservato uno sviluppo precoce di sintomi tabici, o di demenza paralitica, in quei pazienti, nei quali potei constatare una tabe ereditaria: in ogni caso essi si manifestarono in tempi diversi ed indipendentemente dalla certezza, dal dubbio, dall'assenza del fattore ereditario.

Se si considerano altri fattori etiologici, e innanzi tutto la lues, si osserva come nei miei pazienti si riscontri con maggiore frequenza la lues negli antecedenti del malato o da sola, od unita coll'alcool, o coll'alcool e con forti traumi al capo.

Esiste anche un discreto numero di pazienti, nei quali la sifilide era incerta; molti di questi senza dubbio vanno uniti a quelli, nei quali l'influenza di una etiologia luetica era fuori dubbio. I miei pazienti possono così essere divisi: 14 che ammettevano la sifilide (27.45 %); 10 (19.61 %) che ammettevano la lue e l'alcool; in 2 (3.92 %) ai fattori ricordati si aggiunsero traumi forti al capo; in 10 (19.61 %) la sifilide era incerta; in 5 (9.80 %) esisteva alcoolismo determinato dal solo vino; in 2 (3.92 %) agli effetti del vino si univano quelli di svariati liquori; in 8 casi infine (15.68 %) non risultava alcun fattore etiologico. Se si sommano i casi nei quali riscontrai la sifilide da sola, con quelli nei quali essa si unì all'alcoolismo ed ai traumi, si hanno 26 pazienti (50.98 %) nei quali l'infezione luetica esiste nei precedenti del malato: si verificherebbe cioè essa in più della metà dei casi. A tal riguardo le opinioni dei vari osservatori possono dirsi tutt'altro che concordi, giacchè se per alcuni, quali Binswanger, Möbius, Torkel, Ormerod, ed altri la sifilide avrebbe una notevole importanza nella etiologia della tabe e della paralisi progressiva, Mark, Bermann e Joffroy non ritengono di potersi associare alla opinione generalmente diffusa.

I miei risultati corrispondono quasi perfettamente a quelli di Torkel, il quale riscontrò la lues negli antecedenti del 42 % dei paralitici, e nel 64 % dei casi di taboparalitici. Credo quindi che possa essere accolta l'opinione dei più, la quale dà una notevole importanza alla sifilide nella etiologia di queste forme morbose.

Per completare lo studio dei rapporti tra sifilide e tabe seguita da demenza paralitica, ricorderò come in molti casi non mi fu possibile stabilire di quanto tempo abbia la infezione luetica preceduto i sintomi tabici. In 18 casi, nei quali mi fu possibile nettamente fissare l'una e l'altra cosa, ho potuto osservare come al minimo decorsero 7 anni ed al massimo 29, con una media di 14 anni, prima che alla sifilide facesse seguito la tabe dorsale. Ripetendo gli stessi calcoli per lo sviluppo della demenza paralitica consecutiva alla tabe, ebbi come minimo 8 anni, come massimo 34, con una cifra media di 19 anni. I limiti massimi da me osservati nei miei pazienti hanno una notevole importanza, perchè permettono di constatare il lunghissimo periodo di tempo, per il quale un sifilitico può essere esposto a così gravi affezioni del suo sistema nervoso, per quanto tempo egli abbia sul suo capo la minaccia di così temibili complicanze.

Autori precedenti hanno notato come in generale la tabe precede di molto tempo l'inizio dei sintomi paralitici. Kraepelin aveva osservato come talvolta passano parecchi anni: Cassirer fa rilevare come l' intervallo tra l'inizio della tabe e quello della paralisi può variare; possono passare, secondo lui, anche diecine di anni, prima che alla tabe si aggiunga qualche sintomo di paralisi. Thomsen riferisce dei casi in cui i sintomi della tabe avevano preceduto fino di 15 anni; in un caso di Tuczek decorsero 23 anni; per Torkel il periodo tabico preparalitico può protrarsi per 2-15 anni. Anche Zieben ritiene che nella taboparalisi talvolta esiste in forma tipica una tabe per molti anni, alla quale dopo molto tempo succede il complesso sintomatico della paralisi progressiva, potendo l'intero decorso durare perciò 10 e più anni.

Dunque secondo gli autori l'intervallo intercedente fra l' insorgere della tabe e quello della demenza paralitica oscilla da un minimum di 2 anni ad un maximum di 23 anni. Quanto ai miei casi, in 13 non ho potuto con tutta certezza constatare l'inizio dei sintomi della tabe, o della demenza paralitica e li escludo perciò dal calcolo. Nei rimanenti 38 pazienti ho constatato che talvolta decorrono anche soltanto 2 mesi tra l'inizio dell'uno e dell'altro processo morboso; come limite massimo ho trovato 19 anni, mantenendomi quindi di poco al di sotto del caso di Tuczek. Il limite minimo perciò stabilito da Torkel mi sembra debba essere alquanto diminuito, giacchè, a prescindere dall'unico caso da me osservato, in cui quello fu di 2 mesi, in un altro paziente fu di 6 mesi ed in 2 di 1 anno.

Come media di durata di questo periodo, che direi preparalitico, in base alle mie osservazioni, può fissarsi 5-6 anni.

La massima probabilità di diventare paralitico è quindi fino a 6 anni, dopo l' inizio della tabe; d'allora in poi è sempre minore. Notevole è infatti, secondo Dejerine e Thomas, il numero dei tabici, che muoiono dopo molti anni, senza aver manifestato disturbi intellettuali: ed essi aggiungono che più la tabe è antica, meno è probabile che si complichi colla paralisi. In favore di questa opinione gli autori

invocano il fatto che negli Ospizi di incurabili si vede raramente la demenza paralitica complicare la tabe avanzata.

Ho creduto opportuno indagare quale forma di tabe più frequentemente desse luogo alla combinazione colla demenza paralitica: se cioè la forma mesencefalica, la dorso lombare, o le forme miste. Ed ho perciò considerato i miei pazienti in due momenti diversi: all'infuori di ogni loro disturbo psichico e nel momento, in cui fu fatta la diagnosi di paralisi progressiva. Considerando i pazienti nel primo periodo ho potuto stabilire che 8 (15.38 %) erano affetti da tabe superiore, 38 (73.08 %) da tabe inferiore e 6 (11.54 %) dalla forma mista. Non ho quindi riscontrato quanto era forse lecito pensare, di una maggiore frequenza, di una maggiore facilità delle forme di tabe superiore a complicarsi colla demenza paralitica. I rapporti testè riferiti cambiano completamente, se si considera la tabe nel momento in cui fu fatta la diagnosi del primo iniziarsi della paralisi progressiva, in genere poco tempo dopo il suo stabilirsi. In questo periodo predominano fortemente le forme miste (sintomi mesencefalici e spinali), le quali raggiungono la cifra di 42 (80.77 %), mentre le tabi superiori sono discese a 3 (5.77 %) e le inferiori a 7 (13.46 %). Sembra quindi che la demenza paralitica insorga tanto più facilmente quanto più il processo tende ad invadere il tronco dell'encefalo, in altri termini quanto meno resistente si mostra l'encefalo all'invasione delle tossine.

Sono, dissi, grandemente diminuite le forme di tabe inferiore nel secondo periodo: non sono del tutto scomparse, giacchè ancora ne rimasero 13.46 %. In queste non si è avuta quella graduale ascensione delle alterazioni morbose, rivelata dalla comparsa di sempre nuovi sintomi, dalla evoluzione del complesso quadro della tabe.

Un fatto si è che nei miei malati dopo l'inizio dei sintomi mentali i dolori, di cui i pazienti si lamentavano per l'addietro, sono del tutto cessati, od almeno talmente diminuiti da rendersi tanto meglio tollerabili dagli infermi.

Solo in 3 casi (corrispondenti al 5.77 %) le storie cliniche parlano ancora di dolori folgoranti: è però questa una proporzione così piccola, che credo non possa togliere molto valore al fatto generale da me constatato. Questo fatto non è nuovo nella storia dei tabici: è nota la discussione che si è agitata da anni circa l'arrestarsi dei sintomi tabici, specie dei dolori, argomento del quale magistralmente si occupò anni or sono Schupfer, il quale studiò i tabici della clinica delle malattie nervose. È pure noto ad ogni pratico quanto spesso alla cessazione dei dolori folgoranti (dei tabici) segua l'insorgere delle crisi viscerali e viceversa.

Fürstner sostiene che quando sopravviene la paralisi nella tabe cessa l'ulteriore sviluppo di questa. Nè in questi casi, nè in quelli nei quali la degenerazione dei cordoni posteriori si sviluppa nel decorso della malattia cerebrale si giunge ad una vera atassia; l'andatura, i disturbi dei muscoli oculari quelli della sensibilità, quelli della vescica e del retto non avrebbero nel quadro morboso quella importanza e quella gravità, che hanno nella tabe tipica.

Mott gli stessi tipi di taboparalisi vide ambulatoriamente e negli Ospizi; unica differenza era che nei primi predominavano i sintomi speciali, negli altri i mentali: anche questo autore ha notato come dopo lo sviluppo di sintomi mentali ben pro-

nunciati, i malati, senza alcuna cura, divennero meno atassici nei loro movimenti, pur essendo alterata l'andatura.

Ormerod non crede di poter sottoscrivere alla opinione che la paralisi generale non sia altro che una tabe del cervello: pensa che i sintomi mentali si manifestino in forma di eccitazione, associata a delirio di grandezza; coll'inizio di questi può sembrare migliorato il cammino. Con l'osservazione di questi autori perfettamente si accorda la scomparsa notata in quasi tutti i miei casi dei caratteristici dolori folgoranti, che Ziehen ritiene al contrario molto frequenti nella taboparalisi. L'opinione del Mott che i malati cessano di lamentarsi dei dolori, dovuti a lesioni delle radici spinali, quando la malattia ha progredito fino alla profonda demenza, non è confermata pienamente dallo studio dei miei pazienti, nei quali i dolori cessarono, prima di giungere ad uno stadio così inoltrato di indebolimento mentale.

Binswanger osserva che la demenza paralitica può insorgere nella tabe coi sintomi più allarmanti e portare a morte dopo breve tempo, oppure può manifestarsi con frequenti attacchi paralitici e si può allora arrivare rapidamente alla morte, o ad una rapida decadenza fisica e psichica. L'importanza *degli accessi paralitici* fu messa recentemente in maggior luce dal Mott, il quale ritiene che, come nella paralisi generale, così nella taboparalisi, l'insediarsi dei sintomi cerebrali può essere subitaneo e dovuto a lesioni, che sono diagnosticate come congestive, apoplettiformi, epilettiformi, ed emicraniche. Questi attacchi spesso sfuggono alla osservazione, finchè un attacco più grave richiede l'intervento del medico, che scopre la vera natura della malattia dall'esame delle pupille, dalla condizione dei riflessi rotulei e da altri segni di tabe, o taboparalisi. Spesso i pazienti non dànno importanza a questi leggeri attacchi, di cui in certi casi si può avere notizia dai parenti, o dagli amici, e che insorgono alcuni anni prima che il paziente soffra di sintomi mentali gravi. Attacchi epilettiformi possono essere la prima manifestazione di una affezione cerebrale e possono precedere, o succedere, ai sintomi spinali. Secondo le osservazioni di Mott su 60 casi di taboparalisi, nel 30 % i pazienti soffrivano di numerosi attacchi epilettiformi, nel 34 %, c'era la storia di uno o più attacchi, i quali però non costituivano il sintoma predominante della malattia. Nei rimanenti 36 % non furono osservati attacchi durante tutto il decorso della loro infermità. Nelle forme di taboparalisi, che dal punto di vista clinico sogliono avere un decorso protratto dello stadio paralitico, con progressione straordinariamente lenta delle alterazioni psichiche, le quali per anni possono solo limitarsi alla perdita delle più fine rappresentazioni e sentimenti etici ed estetici, senza evidente decadimento del pensiero, o debolezza di giudizio, Binswanger ritiene che il progredire del processo paralitico avvenga con attacchi paralitici, o con stati di eccitazione intercorrenti; nei primi anni della malattia inoltre, anche ai più gravi attacchi, seguirebbe un miglioramento duraturo, che dà l'illusione di una guarigione della psiche. Aggiunge però che vi sono anche altri casi senza decorso remittente, nei quali rappresenta un sintomo importante la progressione molto lenta dei fatti morbosi: il pensiero specialmente a lungo sarebbe risparmiato.

I risultati delle osservazioni compiute nei miei malati differiscono un poco da quelli del Mott. È vero che a volte la demenza paralitica nel corso della tabe iniziò

con attacchi apoplettiformi od epilettiformi e ciò avvenne in 7 casi su 52, corrispondenti al 13.46 %. Se si considera invece il numero dei casi in cui non solo l'attacco, o gli attacchi, comparvero all'inizio della demenza paralitica, ma anche durante l'evoluzione di questa, furono 12 i pazienti, nei quali essi si verificarono, e precisamente nel 24 % dei casi. Siamo quindi al di sotto delle cifre del Mott, il quale non riscontrò attacchi nel 36 % dei suoi pazienti, e li notò invece nel 64 % dei casi.

Ziehen fin dal 1908 ha messo in evidenza il fatto che talvolta nel principio della tabe, parecchi anni prima dell'inizio della paralisi, si possono avere transitori attacchi emiplegici. Nei miei pazienti solo in tre (5.77 %) ho trovato ricordati nell'anamnesi tali temporanei disturbi. Nel XIII caso si ebbe un solo ictus due anni prima dell'inizio dei sintomi psichici; nel XXXVIII si verificarono tre ictus, l'uno 3 anni prima, l'altro 2 anni prima, ed il terzo pochi mesi prima della comparsa dei sintomi della demenza paralitica; così pure nel caso LI sono ricordati tre attacchi prodottisi 2 anni e mezzo, 4 mesi, e 2 mesi prima delle alterazioni psichiche. Convengo quindi con Ziehen sulla possibilità della comparsa di tali temporanei attacchi emiplegici, i quali si verificano nel principio della tabe, che prelude la demenza paralitica; la loro frequenza tuttavia non è molto notevole, nè può quindi farci in qualche maniera sospettare l'insorgenza futura di così grave complicanza. Un fatto che mi sembra risulti ben manifesto dallo studio dei miei tre casi è che in ognuno di essi lo sviluppo dei sintomi psichici si è avuto in un tempo relativamente breve dall'inizio della tabe, e cioè da un minimo di 2 anni ad un massimo di 3, e perciò notevolmente al di sotto di 5 anni e 4 mesi del periodo medio tabico preparalitico.

Non potrei con tutta certezza affermare se tali insulti emiplegici siano più frequenti nei casi di tabe inferiore, o in quelli di tabe superiore. Nel XIII caso difatti si trattava della prima forma, mentre nel LI unicamente della seconda, ed il XXXVIII caso si riferiva ad una forma mista.

Secondo Torkel si avrebbero nella taboparalisi frequenti disturbi dell'oculomozione, atrofia anche più frequente del nervo ottico, tenui disturbi della parola, violenti disturbi del retto e della vescica: anche recentemente il Mott richiamò l'attenzione sulla frequenza dell'atrofia del nervo ottico nei casi di taboparalisi da lui osservati.

Inoltre in queste forme lo Ziehen avrebbe trovato molto frequentemente la esistenza di parestesie in molte regioni del corpo.

I risultati delle mie osservazioni, se fondamentalmente concordano con quelle degli autori testè riferiti, ne differiscono per la frequenza un po' diversa, colla quale ho riscontrato gli stessi fenomeni. Così ho notato una maggiore frequenza di disturbi della oculomozione, che nei miei casi salirono a 26.92 %, mentre Torkel aveva trovato il 18 %; inversamente ho visto la frequenza dell'atrofia parziale o totale del nervo ottico, che l'autore già detto trovò nel 50 % dei suoi pazienti, mentre io non la rinvenni che nel 38.46 % dei miei.

La frequenza delle parestesie in varie regioni della cute constatata da Ziehen, non trova una completa conferma nelle mie osservazioni, giacchè nei

miei malati si parla di quella in una tenue minoranza dei casi e cioè appena nel 5.77 %.

Ho pure potuto constatare che fra gli altri nervi cranici molto frequentemente, e molto più di altri, si hanno disordini nella innervazione, che vanno dalla semplice ipotonia alla paralisi, del faciale o dei faciali, nella proporzione del 55.76 % dei casi da me studiati. Dopo il faciale, ma a notevole distanza da esso, viene per frequenza l'acustico nel 17.30 % dei casi, quindi l'olfattorio nel 9.61 %, e da ultimo il glossofaringeo nel 5.77 % dei pazienti. Si avrebbe quindi questa scala decrescente di frequenza dei sintomi ora esaminati; paresi del VII, atrofia dell'ottico, paralisi degli oculomotori, diminuzione della funzione dell'VIII, del I, del IX, presenza di parestesie in varie sedi del corpo. Solo in due casi (3.84 %) ho constatato la esistenza di artropatie, cifra questa che credo non si discosti dalla media di frequenza nei comuni casi di tabe non complicata.

Secondo Torkel, che, esaminando le storie cliniche di 402 paralitici della Clinica di Marburgo, solo nel 6 % vide una tabe non complicata precedere di lungo tempo l'insorgere della paralisi, le differenze fra la taboparalisi e la paralisi non complicata sarebbero anatomopatologiche e cliniche; giacchè, a parte la già ricordata frequenza dei disturbi della oculomozione e dell'atrofia del nervo ottico, nella prima (taboparalisi) si avrebbero anche dolori a decorso prolungato, tenui disturbi della parola, violente crisi nel 43 %, violenti disturbi della vescica e del retto nel 68 %, attacchi apoplettiformi relativamente rari, 11 %, di forma per lo più espansiva, 55 %, forti remissioni. Le paralisi non complicate si distinguerebbero per l'inizio delle sofferenze, per il più rapido insorgere dei disturbi della parola, per il rapido decadimento psichico, per la mancanza di atrofia del nervo ottico.

Anche per Pierret la demenza paralitica dei tabici e la vera paralisi si distinguerebbero clinicamente, perchè nella prima sarebbero caratteristiche le svariate remissioni: la paralisi dei tabici si avvicinerebbe in ciò specialmente alla alcoolica.

Volli anche ricercare quale forma di demenza paralitica più spesso si costituisca nel decorso della tabe dorsale; se cioè la forma espansiva, la ipocondriaco-melanconica, o la forma demenziale. Ho constatato che predomina notevolmente la forma espansiva, meno frequente di tutte è la seconda; ottenni cioè 53 % di forme espansive, 31 %, di forme demenziali, 16 % di forme ipocondriaco-melanconiche. Binswanger ritiene che si distinguono certe forme di taboparalisi da altre, sopratutto per l'insorgenza precoce del difetto etico: gli stati irritativi sarebbero da principio rari, mentre si verificano più tardi; gli attacchi paralitici pure sarebbero in questo gruppo rari. Anch'io ho osservato un caso, nel quale si ebbe precoce la insorgenza del difetto etico, però non posso associarmi all'altra affermazione del Binswanger che uno stato irritativo sia da principio raro, avendolo io riscontrato nei primi tempi dello stato paralitico in un terzo circa delle mie osservazioni e precisamente in 32.69 % di esse.

Tutti gli autori sono concordi nell'affermare che uno dei fatti clinici più importanti nella taboparalisi è il decorso protratto della paralisi, che, secondo Binswanger ed Oppenheim, può essere di 8-10 anni ed anche più. Binswanger pensa poi

che, oltre i casi ricordati, nei quali il progredire della paralisi è dimostrato da stati di eccitazione intercorrenti, ve ne sono altri nei quali alla tabe si associa la paralisi con fenomeni violenti, che conducono rapidamente a morte, preceduta da grave delirio, con violenta eccitazione motoria, e rapida perdita di forze. Uno di questi casi fu descritto da Buccholz ed ebbe la conferma del reperto anatomo patologico. In queste circostanze Cassirer pensa che sempre e dal primo attacco qualche cosa di psichico nel comportamento accenni alla paralisi, e d'altro canto la paralisi si può anche nascondere dietro qualunque forma di alterazione psichica. Ziehen ritiene che l'intero decorso della tabe e della demenza paralitica consecutiva può durare 10 e più anni. Io invero ho, al pari di Binswanger e di Buccholz, osservato casi, nei quali la demenza paralitica *post tabem* ebbe un decorso brevissimo, di pochi mesi, ed in un caso perfino di un sol mese, essendo rapidamente sopraggiunta la morte.

Questi autori per altro si riferiscono in genere al decorso complessivo delle due malattie. Non ho avuto occasione di osservare pazienti, nei quali la paralisi ebbe un decorso protratto, giacchè come massimo di durata vidi 4 anni e 3 mesi. La mie osservazioni compiute in 35 pazienti (giacchè solo in questi mi fu possibile da un lato nettamente stabilire l'inizio delle alterazioni psichiche e dall'altro potei seguirli fino alla morte) mi permettono di fissare come media di durata della demenza paralitica post tabica 1 anno e 4 mesi circa; durata breve in paragone di quella delle paralisi a forma demenziale (4-6 anni). Se poi si vuole prendere in considerazione non il decorso della sola paralisi, ma l'intera evoluzione del processo tabico e del processo paralitico insieme, le medie testè fissate si innalzano notevolmente (1).

Ora in uno dei miei malati l'intero decorso si protrasse per 20 anni, in un altro per 16, in uno per 13 anni, tutti gli altri ebbero una durata minore, la quale però non fu mai al di sotto di un anno e mezzo. Ebbi adunque come massimo 20 anni, come minimo un anno e mezzo, e, facendo la media dei 27 casi esaminati, 7 anni e 3 mesi.

Fin qui delle particolarità cliniche; ora è mestieri che io dica anche dei reperti. I risultati delle necroscopie praticate nei miei pazienti mi permettono alcune poche considerazioni sulla anatomia patologica della demenza paralitica post-tabica. Binswanger riferisce di aver notato nella taboparalisi alcune differenze nelle lesioni della corteccia cerebrale rispetto a quelle della comune demenza paralitica; si avrebbero cioè alterazioni macroscopiche oltrechè nei lobi frontali, temporali e parietali, anche nei lobi occipitali e nel cervelletto. Alzheimer inoltre ritiene che in certi casi la localizzazione del processo degenerativo si limiti negli strati più profondi della corteccia, al contrario che nella paralisi progressiva comune, in cui sono colpiti a preferenza gli stati più superficiali. Le mie osservazioni riguardano 19 casi, perchè solo in questi fu possibile praticare la sezione; in 5 casi inoltre essa dovette limi-

(1) Queste osservazioni non poterono essere compiute in tutti i miei pazienti, giacchè solo in 27 di essi potei fissare nettamente lo stabilirsi dei primi sintomi tabici e l'epoca della loro morte.

tarsi all'esame del solo cervello e sempre dal punto di vista macroscopico. Ora le mie ricerche non mi permettono di associarmi alle conclusioni di Binswanger, giacchè, se in 13 dei 19 casi da me esaminati non si hanno notizie precise riguardo al punto, nel quale le lesioni corticali predominavano, od erano esclusivamente localizzate, negli altri 6 casi in 2 esistevano nei lobi frontali e parietali (I caso-IX caso), in due ai soli lobi frontali (XII caso-XXVIII caso), in uno nelle regioni rolandiche, frontali, e temporali (XIII caso), in uno infine nei lobi frontali e pararolandici (XVIII caso). In nessuna osservazione quindi si notarono lesioni in corrispondenza dei lobi occipitali e del cervelletto.

Non avendo compiute ricerche microscopiche, non ebbi modo di constatare se l'osservazione di Alzheimer si sia anche nei miei casi avverata. Nè d'altronde deve dimenticarsi che, secondo l'opinione di Nageotte, anche quando muore un tabico, senza aver presentato disturbi psichici, si possono frequentemente trovare nel suo cervello lesioni caratteristiche della paralisi progressiva. È quindi doveroso dividere la opinione di Cassirer, essere cioè noi al principio dei nostri studi sull'anatomia patologica della taboparalisi.

Nè più complete sono le osservazioni, che riguardano il midollo spinale, giacchè da un lato Joffroy ritiene che le alterazioni dei cordoni posteriori nella taboparalisi sono simili, ma non identiche a quelle della tabe e spesso sono presi anche i cordoni laterali, mentre di poi (con Rabaud) riferisce di un caso che anche istologicamente aveva il carattere della tabe. D'altro lato Savage pensa che anche nella paralisi progressiva possono trovarsi alterazioni del midollo; tali alterazioni Fürstner trovò solo mancare in 16 su 145 midolli di dementi paralitici presi in esame. Si troverebbe cioè: infiammazione delle meningi, degenerazioni diffuse, il più spesso dei cordoni posteriori e laterali, a volte dei soli posteriori, un lato di solito più intensamente interessato; raramente alla lesione dei cordoni posteriori e laterali si unisce quella degli anteriori; le radici spinali anteriori e posteriori possono pure essere degenerate, più profondamente le lombari e le sacrali. Questi risultati furono confermati dalle osservazioni di Kinichi Naka: avendo egli esaminati 43 midolli di dementi paralitici, trovò una sola volta una affezione isolata dei cordoni posteriori, e 35 volte affezioni combinate dei cordoni laterali e posteriori; solo in un caso il midollo era completamente intatto. Quindi secondo alcuni le alterazioni del midollo nella taboparalisi sarebbero diverse che nella semplice tabe, mentre secondo altri alterazioni non meno profonde, non meno estese nella semplice paralisi progressiva.

Niedermann rese noto il fatto che in circa 2000 sezioni di paralisi l'aorta fu da lui sempre trovata alterata (endoaortite deformante), alterazione che sarebbe la causa dei toni del cuore ottusi nei paralitici. Egli dà tale importanza a siffatta lesione da affermare che se alla sezione l'aorta dovesse essere trovata intatta riterrebbe questo come un segno contro la paralisi. L'osservazione del Niedermann trova un'ampia conferma nei casi di demenza paralitica *post tabem* da me esaminati. In 12 dei 19 casi, in cui fu possibile praticare interamente l'autopsia ed esaminare anche l'aorta, sempre fu notata l'endoaortite deformante, in grado maggiore o minore, di data più o meno recente.

E ciò è una conferma della intensità, e della continuità delle cause morbose, che ledono contemporaneamente il sistema nervoso ed il sistema vascolare, producendo ovunque lesioni profonde ed irreparabili.

Potremmo ora domandarci se, diagnosticata una forma di tabe, dai dati sovraesposti è possibile prevedere, od almeno fortemente sospettare, che essa in seguito si complichi colla demenza paralitica. I risultati del mio studio non permettono una risposta certa, ma pure forniscono elementi non del tutto trascurabili. Sono difatti i pazienti relativamente giovani quelli, che più frequentemente dànno luogo alla successione delle due malattie, appartengono in generale alle classi operaie, tarate di grave ereditarietà neuropatica, e nei quali figura, durante il periodo tabico, l'alcoolismo come unico momento etiologico.

Se però si considera che poco prima dell'insorgere della paralisi quasi tutti i tabici (80.77 %) presentano la forma di tabe mista, mi sembra lecito pensare che l'osservare la comparsa di qualche sintomo di tabe superiore, nel decorso della tabe inferiore, e sopratutto se la tabe non sia insorta da molti anni, e se a ciò si associ la scomparsa dei dolori folgoranti, debba farci fortemente sospettare la possibilità che possano insorgere sintomi paralitici.

È perciò doveroso che i tabici, e sopratutto i tabici superiori, i quali sono affetti da labe ereditaria, appartenenti alle classi operaie e giovani si astengano dagli alcoolici. Giacchè se la lesione contemporanea del sistema vasale e del sistema nervoso, come dissi, è la espressione di una potenza nociva intensa e pertinace, possono d'altra parte le alterazioni vasali, diminuendo o comunque ledendo la nutrizione degli elementi nervosi, favorire l'estendersi del processo morboso, rendere più profonde ed irreparabili le lesioni anatomiche da esso indotte.

Riassunto.

L'autore ha compiuto il suo studio, prendendo in considerazione 52 storie cliniche, 19 delle quali corredate del relativo reperto necroscopico, di pazienti affetti da demenza paralitica, consecutiva a tabe dorsale.

Egli viene a queste conclusioni: La preponderanza della unione delle due malattie nell'uomo è molto considerevole, giacchè quasi il 90 % dei colpiti appartengono al sesso maschile. La frequenza inoltre aumenta progressivamente fino ad un massimo, che si verifica fra 40-45 anni; da questa epoca essa è gradualmente minore, fino ad essere minima tra 60-65; non vide casi di demenza paralitica *post tabem* dopo i 65 anni, nè prima dei 30. Se si considera la professione dei tabici, che diventano paralitici, si osserva come il numero maggiore spetti agli operai, i quali rappresentano circa un terzo dei colpiti. Le influenze ereditarie, che è forse possibile ammettere in più della metà dei casi, devono certamente avere una qualche importanza nella genesi dei due stati morbosi.

Se si considerano altri fattori etiologici, e innanzi tutto la lues, si osserva come essa si riscontri con maggiore frequenza negli antecedenti del malato: o da

sola, od unita coll'alcool, o coll'alcool e con forti traumi al capo, l'infezione luetica esisterebbe in più della metà dei casi. L'autore ha osservato come al minimo decorsero 7 anni ed al massimo 29, con una media di 14 anni, prima che alla sifilide facesse seguito la tabe dorsale; e, ripetendo gli stessi calcoli per lo sviluppo della demenza paralitica consecutiva alla tabe, ebbe come minimo 8 anni, come massima 34, con una cifra media di 19 anni. Come media di durata del periodo tabico preparalitico può fissarsi 5-6 anni. Non ha riscontrato una maggiore frequenza, una maggiore facilità delle forme di tabe superiore a complicarsi colla demenza paralitica, come era forse lecito pensare; tuttavia nel momento in cui fu fatta la diagnosi di paralisi progressiva, in genere poco tempo dopo il suo stabilirsi, predominano fortemente le forme miste. Dopo l'inizio dei sintomi mentali i dolori sono del tutto cessati, od almeno moltissimo diminuiti. A volte la demenza paralitica, nel corso della tabe, iniziò con attacchi apoplettiformi, od epilettiformi (13.46 % dei casi); se si considerano anche i casi, in cui essi comparvero durante l'evoluzione della demenza paralitica, la proporzione sale al 24 %. Solo in 3 casi l'autore notò nel principio della tabe, parecchi anni prima dell'inizio della paralisi, transitori attacchi emiplegici.

Trovò inoltre questa scala decrescente di frequenza di alcuni sintomi: paresi del VII, atrofia dell'ottico, paralisi degli oculomotori, diminuzione della funzione dell'VIII, del I, del IX, presenza di parestesie in vare sedi del corpo; solo in due casi constatò la esistenza di artropatie. Predomina notevolmente la forma espansiva di demenza paralitica, meno frequente di tutte è la forma ipocondriaco-melanconica. Uno stato irritativo non è da principio raro, riscontrandosi in un terzo circa delle osservazioni.

L'autore vide casi nei quali la demenza paralitica *post tabem* ebbe un decorso brevissimo, di pochi mesi, essendo rapidamente sopraggiunta la morte; come massimo di durata si ebbero 4 anni e 3 mesi, con una media di 1 anno e 4 mesi circa. Considerando il decorso complessivo delle due malattie, si ebbero come massimo 20 anni; come minimo 1 anno e mezzo e come media 7 anni e 3 mesi.

In nessuna osservazione si notarono lesioni macroscopiche in corrispondenza dei lobi occipitali e del cervelletto. In 12 dei 19 pazienti, nei quali fu possibile praticare interamente l'autopsia ed esaminare anche l'aorta, fu sempre notata endoaortite deformante.

Può quindi ritenersi in generale che sono i pazienti relativamente giovani, quelli che più frequentemente dànno luogo alla successione delle due malattie, tabe e demenza paralitica; appartengono più spesso alle classi operaie, tarate di grave ereditarietà neuropatica, e nei quali figura, durante il periodo tabico, l'alcoolismo come unico momento etiologico. L'osservare inoltre la comparsa di qualche sintomo di tabe superiore, nel decorso della inferiore, e sopratutto se la tabe non data da molti anni e a ciò si associ la scomparsa dei dolori folgoranti, deve fare fortemente sospettare la possibilità della insorgenza dei sintomi paralitici.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kraepelin. *Psychiatrie*. Leipzig, 1899.
2. Mark Bermann. Wiener med. Wochenschr., 1900, n. 33.
3. Binswanger. Neurologisches Centralblatt, 1901, p. 967. — Virchow's Archiv, Bd. 154, p. 389.
4. Charcot Citato da Binswanger.
5. Otto Meyer. Monatsschr. für Psych. und Neurol., XIII.
6. Rühle. Neurologisches Centralblatt, 1902.
7. E. Perpère. Thèse de Paris, n. 27, novembre 1902.
8. Cassirer. *Tabes und Psychose*. Berlin, 1903.
9. Tuczek. *Beiträge z. pathologische Anatomie und z. Pathologie der Dement. paralyt.* Berlin, 1894.
10. Alzheimer. Monatsschr. für Psych. und Neurol., XI, 1902.
11. Nageotte. *Tabes et paralysie générale*. Thèse de Paris, 1893.
12. Fürstner. Archiv für Psychiatrie, XXXIII, p. 939.
13. Jastrowitz. Citato da Cassirer.
14. Gaupp. *Ueber die spinalen Symptome der progressiven Paralyse*. Breslau, 1898.
15. Möbius. *Ueber die Tabes*. Berlin, 1897.
16. Buccholz. Archiv f. Psychiatrie, XXXVI, p. 427.
17. Torkel. *Aus der psych. Klinik*. Marburg, Inaug. Dissert., 1903.
18. Joffroy. Médecine moderne, 1903, n. 5.
19. Joffroy Rabaud. Revue neurologique, 1903, n. 16.
20. Pierret. L. c.
21. J. A. Ormerod. *Trattato delle malattie del sistema nervoso di Allbutt*. Torino, 1904.
22. G. H. Savage. L. c.
23. Oppenheim. *Trattato delle malattie nervose*, 1905.
24. Kinichi Naka. Archiv f. Psychiatrie, XL, 1905.
25. Wizel. Neurologisches Centralblatt, 1908.
26. Winter. Neurologisches Centralblatt, 1909.
27. Niedermann. L. c.
28. Ziehen. *Psychiatrie*. Leipzig, 1908, p. 676, 679, 691.
29. Dejerine e André Thomas. *Trattato di Brouardel e Gilbert*. Paris, 1909.
30. F. W. Mott. *Syphilis of the Nervous System*. London, 1910.
31. Schupfer. Riv. sper. di freniatria, vol. XXVIII, f. II-III.

IV.

Istituto di patologia speciale medica
e di clinica medica propedeutica della R. Università di Torino
diretto dal prof. A. Ceconi

Un caso di lesione (rammollimento) del centro di Broca senza afasia

Dott. ANTONIO GASBARRINI (Assistente).

La questione delle afasie, che sembrava definitivamente risolta fino a pochi anni or sono, ammettendosi dalla maggior parte dei neuropatologi, come dogma scientifico indiscutibile, l'esistenza del centro corticale motore delle parole nel piede della terza circonvoluzione frontale sinistra, è stata ultimamente oggetto di vivace discussione, soprattutto dopo l' aspra critica mossa dal Marie (1906), il quale è giunto a negare qualsiasi valore funzionale al centro di Broca. L' eminente neuropatologo è d'opinione che non si possa fare una distinzione netta fra le varie forme di afasia, perchè in ognuna di esse tutte le modalità del linguaggio vengono ad essere colpite più o meno profondamente nei varî casi, il che è subordinato al modo predominante o secondario col quale è colpita la zona di Wernicke.

Egli adunque nega l'esistenza di centri sensoriali verbali, ritenendo che nella afasia si stabilisca un *deficit* globale dell' intelligenza, determinato da una lesione della zona di Wernicke; in conseguenza di questo *deficit* si avrebbe la comparsa di disturbi afasici più o meno rilevanti nei singoli casi, a seconda del grado di lesione della zona predetta. Per il Marie l'afasia di Broca corrisponderebbe all' afasia di Wernicke complicata da anartria, e dal punto di vista anatomo-patologico, alla lesione del così detto *quadrilatero*, il quale risulta costituito da un'area cerebrale dell'emisfero sinistro, limitata in avanti ed indietro da due linee che passano per i solchi marginali anteriore e posteriore dell'insula, esternamente dall'insula stessa ed internamente dalla parete ventricolare. Il Marie ritiene che anche la lesione del quadrilatero dell'emisfero destro può generare afasia motrice.

I fatti addotti da quest'A. a dimostrare la nessuna importanza del centro di Broca nel piede delle F_3 sinistra, nel senso finora generalmente ammesso, si riferiscono a casi in cui all'afasia motrice non si trovò corrispondere alcuna lesione della F_3 sinistra (es. i casi di Souques), ed a casi di lesione della F_3 sinistra senza disturbi del linguaggio parlato, essendo la lesione stessa ora unilaterale (casi di Moreau, Bateman, Bergmann, Lannelongue, ecc.), ora invece anche bilaterale (atrofia).

Le nuove idee del Marie sull'afasia hanno suscitato da parte dei neuropatologi una critica vivace. Così il Mingazzini (1906) nega in modo assoluto che a base fondamentale dell'afasia stia sempre, come ritiene il Marie, il *deficit* intellettuale, dovendosi questo riferire, quando esiste, piuttosto alla deficiente irrorazione sanguigna della sostanza cerebrale, a causa dell'arteriosclerosi, che rappresenta la condizione morbosa in cui più frequentemente si verificano i rammollimenti cerebrali e quindi le afasie. Inoltre Mingazzini, Bianchi, Dejerine hanno fatto rilevare la confusione generata dal Marie fra l'anartria e l'afasia motrice, due forme così distinte e differenti, sia dal punto di vista clinico che anatomo-patologico.

Il quadrilatero di Marie, secondo il Dejerine, corrisponde effettivamente a quella porzione dell'emisfero che rappresenta la sede d'elezione del rammollimento e dell'emorragia cerebrale; ora, date le lesioni estese sia corticali che sottocorticali della zona del linguaggio, riscontrabili all' autopsia degli afasici, con grande frequenza si trova leso il quadrilatero in casi di afasia motrice, sensoriale o totale; ma non è detto che tale reperto anatomo-patologico debba essere costante, necessario, nè, d'altra parte, il trovare offeso il quadrilatero può costituire un argomento per localizzarvi la lesione che determina l'afasia motrice pura: le nostre conoscenze sulle funzioni delle parti costitutive di questo quadrilatero ci inducono a ricercare la sede dell' afasia motrice fuori di esso. Molto più convincente è l' ipotesi della Dejerine, la quale fa dipendere l'afasia motrice dalla lesione di un punto ben localizzato di tale quadrilatero: essa ritiene che il capo ed il piede della F_3 sinistra si trovano indentro del limite anteriore del quadrilatero, e che quindi essi fanno parte di questo, occupandone la porzione superiore, anteriore ed esterna; secondo la Dejerine, adunque, le lesioni del quadrilatero dànno luogo ad afasia motrice solo quando ne venga interessata la parte anteriore, superiore ed esterna, vale a dire, quando rimangano sezionate le vie che provengono dal territorio anteriore del linguaggio (opercolo frontale, capo e piede della F_3). Il Liepmann, pur concedendo alla porzione triangolare ed opercolare della F_3 sinistra un gran valore funzionale nel meccanismo della loquela, allarga il territorio del centro corticale dell' afasia motrice, estendendolo al piede della F_2, alla porzione opercolare della F_2 ed alla corteccia anteriore dell'insula.

***

I due fatti principali addotti dal Marie per negare alla F_3 sinistra qualsiasi valore funzionale, nel meccanismo del linguaggio, vale a dire, la constatazione di casi di afasia motrice senza corrispondente lesione del centro di Broca e di lesione di questo centro senza alcun disturbo afasico, non restano senza confutazione nei riguardi non già dell'esistenza loro, ma dell'importanza che meritano in proposito. Così l'aver osservato in taluni individui afasia motrice, senza aver poi rinvenuto nessuna alterazione nel centro di Broca, non costituisce un fatto che confermi le conclusioni del Marie, potendo spiegarsi sia per lesioni puramente funzionali, dinamiche degli elementi nervosi, come suole avvenire in certe forme tossiche o tossi-infettive, sia per processi d' inibizione esercitata su questo centro da focolai esistenti in altre parti dello stesso emisfero: (ricordiamo ad es le lesioni della zona di Wernicke, in cui la perdita delle immagini visive ed acustiche si riflette sul linguaggio motore alterandolo notevolmente). Del resto il Mingazzini ammette che per lesione dell'estremo anteriore del nucleo lenticolare sinistro, ove si concentrano — secondo l'A. — le fibre nervose, deputate a trasmettere gli impulsi motori delle parole, che partono dalla regione corticale del linguaggio, si possa avere afasia motrice, pur essendo integra la F_3 sinistra, senza che questa circonvoluzione venga per ciò menomata nell'alto suo valore funzionale.

Molto più importanti per riguardo alla loro interpretazione si presentano i casi (e sono piuttosto rari) di lesione del centro di Broca senza disturbi afasici. (Marie, Montier, ecc.).

Questi casi possono e sono generalmente spiegati ammettendo una educazione della parola parlata uguale o quasi nei due emisferi (Liepmann, Mingazzini), di modo che la soppressione di uno di essi resterebbe senza conseguenze per il linguaggio, essendo sempre pronto a sostituirlo l'altro.

Ai casi già fatti noti, che si prestano ad una tale interpretazione, col permesso e col consiglio del prof. Ceconi, mi piace di aggiungere anche il seguente, studiato nella Clinica Medica Propedeutica di Torino.

Si tratta di certa D. V., di 20 anni, maritata, sarta, la quale mentre attendeva al lavoro, improvvisamente fu colpita da emiplegia destra con paralisi del facciale inferiore dello stesso lato, senza perdita di coscienza. Accolta in Clinica, si constatò una non molto accentuata paresi del facciale inferiore destro ed emiplegia dello stesso lato, con incipiente contrattura in flessione dell'arto superiore.

Riflessi superficiali normali, profondi esaltati, specialmente a destra, clono del piede e Babinski. Sensibilità generale e specifica senza alterazione, intelligenza normale, *nessun disturbo della parola*. Del rimanente. tutti i segni fisici di un doppio vizio mitralico (reumatismo articolare acuto a 5 anni) e quelli funzionali di incipiente scompenso (fegato un po' grosso, lievi edemi malleolari). Urina normale,

temperatura: 37°,5-38°. La paziente non era mancina. Dopo tre settimane di degenza in Clinica, durante le quali qualche piccolo miglioramento nella motilità degli arti fu raggiunto, morì improvvisamente con sintomi che non potemmo presenziare, ma che dal racconto dei parenti credemmo di poter attribuire ad un rinnovato attacco d'embolia cerebrale sinistra.

Diagnosi clinica. — Doppio vizio mitralico scompensato, embolia della cerebrale media di sinistra (emiplegia destra).

All'*autopsia* si constatò: insufficienza mitralica associata a lieve stenosi; endocardio dell'occhietta sinistra qua e là ispessito e calcificato; infarti multipli di antica data nel rene sinistro. Nel cervello, a sinistra: arteria silviana otturata subito all'esterno dell'esagono del Willis; esteso focolaio di rammollimento giallo, che comprendeva il terzo inferiore della regione rolandica, le circonvoluzioni dell'insula, i due terzi posteriori della F_3, porzione della P_i, della T_1 e T_2 di sinistra; la lesione si approfondiva, invadendo capsula estrema, antemuro, capsula esterna, corpo striato, capsula interna e talamo ottico. Nell'emisfero cerebrale destro: un recentissimo focolaio emorragico della grandezza di una noce, che aveva distrutto in massima parte il nucleo lenticolare.

***

Il caso è interessante per l'estensione della lesione, la quale comprende non soltanto il piede della terza circonvoluzione frontale di sinistra, sede classica delle lesioni che sono causa dell'afasia motrice, ma ancora tutte quelle regioni che sono incluse nel *quadrilatero* di Pierre Marie, senza che si avesse il minimo disturbo afasico.

Non si tratta dunque di assegnare, nel caso in questione, una sede più o meno estesa al linguaggio articolato nell'emisfero sinistro, ma semplicemente di ammettere che essa dovesse esistere in altro sito di quello che gli è riconosciuto, con ogni probabilità nella regione omologa di destra, quando mai, che ambedue gli emisferi fossero in grado uguale o quasi educati al linguaggio Che l'emisfero destro abbia l'attitudine a sostituire funzionalmente il sinistro nei riguardi del linguaggio, come di altre funzioni, è dimostrato da molte osservazioni cliniche; si deve anzi pensare che in determinato momento dello sviluppo, quando il cervello è ancora vergine di formazioni psichiche, i due emisferi sieno in misura uguale addotti a ricettare le immagini del linguaggio, in modo che, come uno è divenuto mancino o ambidestro, può anche primitivamente aver educato al linguaggio l'emisfero destro o ambedue gli emisferi ad un tempo. I casi di porencefalia interessante la sede della parola a sinistra, senza alcuna deviazione della medesima, insieme ai risultati di Burckardt, che in due dementi non mancini demolì la F_3 sinistra, senza che intervenissero segni di afasia motrice, parlano chiaramente in questo senso.

Che il linguaggio possa esistere preformato nell'emisfero destro, e così al completo che una lesione nell'emisfero sinistro, per quanto improvvisa ed estesa, in

maniera da comprenderne abbondantemente la sede, non lo alteri punto, dimostrerebbe, a modo mio di vedere, insieme ad altri già pubblicati, anche il caso mio, in cui l'insulto è stato precisamente improvviso e la lesione che s'è poi rinvenuta interessava, come s'è detto, non soltanto la regione di Broca, ma tutta quella che va col nome di *quadrilatero* di Marie, senza che mai si fosse reso palese il minimo segno di afasia motrice.

NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE.

BEDUSCHI. Tip. Indipendenza. Milano, 1909.
BIANCHI. Annali di neurologia, 1906.
ID. Il Tommasi, 1907.
DEJERINE. La Presse Médicale, 1906.
ID. L'Encéphale, 1907.
LIEPMANN. Neurologischen Centralblatt, 1909.
MARIE. La Semaine Médicale, 1906.
MOUTIER et MARIE. Bulletin de la Société des Hôpitaux, 1906.
MINGAZZINI. Policlinico (Sez. prat.), 1906.
ID. Unione Tip. Ed. Torinese, 1908.
SCHUPFER. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1910.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*
(48)

Anno XVIII Roma, settembre 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 9).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Ancora intorno alla genesi del primo tono o suono del cuore

pel capitano medico dott. DOMENICO SALVATORE, assistente onorario.

Il dottor Aristodemo Sbrocchi, in una serie di articoli, pubblicati recentemente, nella *Rivista critica di Clinica Medica* (1), prendendo ad esaminare i fattori principali, oggi più in voga, per spiegare la genesi del primo tono, o, secondo la scuola del Baccelli, suono del cuore, viene alla conclusione che, nè la contrazione muscolare, nè la tensione vasale, nè la distensione rapida delle corde tendinee dei muscoli papillari, nè la vibrazione valvolare vi concorrano affatto, e che, in vece, debba ricercarsi in ben altra causa l'origine di tale manifestazione fonetica.

Egli scrive precisamente così: « La contrazione del miocardio, la vibrazione « delle pareti dell'aorta e della polmonare nel momento della sistole, la distensione « rapida delle corde tendinee dei muscoli papillari, e, in fine, la tensione e vibra- « zione delle valvole atrio-ventricolari, sono i principali fattori, ai quali oggi, dai « fisiologi e dai semiologi, si attribuisce l'origine del primo tono del cuore (2) ». Ed in base ad argomenti tolti dalla fisiologia, dalla clinica e dalla fisica, conclude

(1) Cfr. in Rivista critica di Clinica Medica, anno XI, n. 3, n. 4 e n. 49; ed anno XII, n. 9 e n. 10.

(2) Sbrocchi dott. Aristodemo, *Qual parte hanno le valvole atrio-ventricolari nella formazione del primo tono cardiaco.* Riv. crit. di Clin. Med., anno XII, n. 9.

che nessuno di essi partecipi in alcuna guisa alla produzione del fatto acustico: « ma che nel cuore deve esser qualche altra parte quella che vibra per produrre « il fenomeno sonoro » (1).

E questa parte, al dire dello Sbrocchi, devesi alla « vibrazione del sangue con- « tenuto nelle cavità ventricolari », durante la sistole. « Nella funzione del cuore « — egli scrive — organo centrale della circolazione, vanno considerate due parti: « il muscolo cardiaco, da cui emana la forza che mantiene in movimento il sangue « di tutto l'apparato circolatorio, ed il sangue, su cui la forza del muscolo cardiaco « si esplica. Questa forza di cui il cuore è capace, imprime il movimento al sangue, « che incessantemente circola in tutto il complesso apparato circolatorio, ed il « sangue riceve l'impulso a questo suo continuo movimento ad ogni sistole » (2). Quindi si domanda: « Non è egli possibile che il tono si formi per dato e fatto di « questo movimento impresso nel sangue ad ogni sistole ? » (3).

Noi non ci proponiamo, in questa breve nota, di discutere ampiamente in ogni e singola parte il lavoro dello Sbrocchi, ma di prendere in esame soltanto le sue conclusioni.

Cominciamo intanto col determinare se e come la contrazione muscolare in genere, e quella del miocardio in ispecie, possano esser causa di suono. E, prima di tutto, un'osservazione d'indole generale.

Dopo gli studî del Wollaston (1810), che, come afferma lo stesso Sbrocchi, stabilì, in seguito a rigorose e ben condotte indagini, il principio che ogni muscolo striato, nella forte contrazione, produca un rumore, da lui chiamato appunto *suono muscolare*, altri moltissimi osservatori, e degni di fede, vennero alle identiche conclusioni. E qui ci piace di ricordare i nomi gloriosi del William (1835), dell'Helmholtz (1864), del Ludwig e Dogiel (1868), del Wintrich (1875), chè, per mezzo dei risonatori dell'Helmholtz, giunse persino a scindere il primo tono cardiaco nei suoi varî e diversi elementi, del Grimaldi, del Lovén, dell'Albini, e di altri molti; e, fra i moderni, del Foster, dello Sterne, del Luciani, ecc., i quali tutti riconobbero ed ammisero nei muscoli in contrazione la facoltà di produrre un rumore.

Ora, noi non comprendiamo come lo Sbrocchi possa invalidare senz'altro i resultati ottenuti da tanti luminari della scienza, sol perchè egli non potè mai verificare nei muscoli striati, sottoposti all'azione di una corrente faradica, il fenomeno di cui parliamo.

E, con questo, non ci si accusi di voler immobilizzare la scienza, nè ci si gratifichi dell'appellativo di retrogradi, se crediamo, cioè, che con esperimenti, non ripetuti certo per lungo tempo, non si possa distruggere quanto fu accumulato nel corso di molti anni, dall'ingegno, dallo studio e dagli esperimenti di tanti uomini sommi.

Il Wollaston, adunque, fu il primo a dimostrare che la contrazione muscolare possa sviluppare un rumore udibile applicando uno stetoscopio direttamente sul

---

(1) SBROCCHI, Riv. critica di Clin. Med., anno XII, n. 9.
(2) SBROCCHI, Ivi, anno XII, n. 10.
(3) SBROCCHI, Ivi.

muscolo che si contrae; e l' Helmholtz, ripetendo, con metodo più progredito, tale studio, potè stabilire che il tono percepito non rispecchia il numero effettivo e reale delle vibrazioni muscolari, ma, in vece, il tono di risonanza proprio dell'orecchio stesso dell'osservatore, tono che, in genere, corrisponde al primo sopra-tono o all'ottava del tono fondamentale del muscolo, difficilmente determinabile, perchè trovasi verso il limite dei toni percepibili. Infatti constatò che il tono da lui percepito con la contrazione volontaria del proprio muscolo massatere, corrisponde a 36-40 vibrazioni al secondo, mentre, nello stesso brevissimo spazio di tempo, la vibrazione naturale dei muscoli, nell'uomo, non è che di 18 o 20.

Nelle successive e ripetute indagini, si potè, dai varî osservatori, giunger quasi a formulare una specie di legge, con la quale fu stabilito che *la nota udita varia corrispondentemente alla frequenza delle scosse* (1), divenendo tanto più alta, quanto queste sono più frequenti.

La dottrina del Wollaston, invocata per la spiegazione della genesi del suono cardiaco, fu ripresa posteriormente agli studî dell' Helmholtz, ed avvalorata con più e diversi argomenti sperimentali, specialmente dal Ludwig, il quale fece osservare che i fasci muscolari dei ventricoli, intrecciati fra loro in vario modo, e formanti due cavità con superficie interna trabecolata, debbono essere atti, più che i muscoli dello scheletro, a generare un rumore, quando entrano bruscamente in tensione. Il Foster, a tal proposito, scrive così: « Riflettendo quanto debba esser complesso il « decorso dell'onda sistolica di contrazione sulle fibre intrecciate dei ventricoli, non « troveremo gran difficoltà a supporre che quell'onda sia capace nel suo progredire « di produrre tali ripetizioni d'ineguali tensioni da dar origine a un suono musco- « lare, e conseguentemente a considerare il primo tono come derivante principal- « mente da ciò » (2).

Ora, a noi pare che tutto questo non sia in contradizione con le leggi della fisica relative alla genesi ed al modo di trasmettersi del suono, appunto perchè ci sembra di riscontrare nella contrazione di un muscolo *il moto alternante rapido impresso alle molecole di un corpo elastico, e, per la via dell'aria, comunicato all'orecchio* (3), moto, da cui, come sappiamo, si origina il suono. Se poi oggi non si è raggiunto ancora una perfetta concordia per spiegare con evidenza le origini di tale fenomeno, non dobbiamo, per questo, avere il diritto di negarlo senz'altro.

Ci affrettiamo però a soggiungere che, se la contrazione del miocardio non è fonetica nel vero senso della parola, in quanto che, secondo l'avviso di qualche autore, pur generando un rumore, non lo dà al grado da esser facilmente avvertito dai nostri orecchi, deve, per altro, concorrer senza dubbio a dare al suono quel dato timbro speciale, profondo, basso, prolungato; senza di che non potrebbero spiegarsi al certo, come osservano opportunamente anche il Bayer ed il Luciani (4), le alte-

---

(1) Foster M., *Trattato di Fisiologia*, terza ediz. ital., traduzione del dott. Filippo Bottazzi, libro I, parte I, p. 123.
(2) Foster, Ivi, p. 207.
(3) Sbrocchi, *Suono muscolare e tono muscolare cardiaco*, Rivista critica, anno XI, n. 3.
(4) Bayer, citato dallo Sbrocchi, in Rivista critica, anno XI, n. 4; e Luciani professore Luigi, *Fisiologia dell'uomo*, seconda edizione, volume I, pp. 168-169.

razioni che questo subisce, in condizioni morbose, rispettivamente rinforzandosi od indebolendosi, a seconda che il miocardio si ipertrofizza, o si assottiglia e diviene flaccido.

La teoria, che fa dipendere la genesi del suono cardiaco dalla vibrazione delle corde tendinee dei muscoli papillari, è sostenuta oggi dal Castellino. E noi crediamo che per dir, con chiarezza, in che cosa consista, nulla di meglio possa farsi, se non riportare le stesse parole di lui: « Io ritengo — egli dice — che la vibrazione capace « di dare il tono, non sia quella che proviene dal combaciarsi dei veli valvolari, « ma invece dal tendersi sonoro dei fili tendinei dei muscoli papillari, i quali per « l'appunto, contraendosi sincronicamente, o quasi, alle pareti ventricolari, nel « mentre tendono contro la massa sanguigna sottostante i diaframmi valvolari, ab- « bassano fortemente i proprî fili tendinei, che restano in tensione ed in vibrazione « per tutta la durata della contrazione dei muscoli.

« I filamenti tendinei sono costituiti da corde sottili ed elastiche, che durante « la chiusura delle valvole si tendono rapidamente in due direzioni opposte, verso « le orecchiette cioè e verso i ventricoli. Verso le orecchiette queste corde sono « tese dalle valvole, alle quali esse s' inseriscono, e di cui seguono i movimenti: verso « i ventricoli la loro tensione è dovuta alla contrazione dei muscoli papillari.

« Havvi, senza fallo, una spiccata analogia fra quanto si riscontra allorquando « delle sottili corde o dei fili sono presi fra opposte dita, e rapidamente stirati. La « regola generale è che in tali condizioni si formi un suono. Applicando queste con- « siderazioni, non ci dovrebbe essere difficoltà ad ammettere che anche nel cuore « i filamenti tendinei sieno suscettibili, durante il periodo sistolico, cioè durante la « rapida distensione loro in direzione contraria, di formare un suono » (1).

Dallo scritto dello Sbrocchi si rileva chiaramente che fu il Nega di Breslau, che ammise, per il primo, e fin dal 1852, « che le corde tendinee dei muscoli papil- « lari partecipassero alla formazione del primo tono, riconoscendo però che la parte « maggiore nella genesi del fenomeno acustico spetta alla vibrazione delle valvole « auricolo-ventricolari. Egli pensò — prosegue lo Sbrocchi — che colla scossa sisto- « lica non solo venissero portate in oscillazione le vele valvolari, ma anche le corde « tendinee dei muscoli papillari, e da quelle oscillazioni delle valvole e dei fili ten- « dinei insieme si originasse il primo tono. Anzi ritenne che il tono raggiungesse « la sua maggiore intensità appunto per la vibrazione di questi ultimi » (2). E dopo aver notato che l'opinione del Nega ebbe pochi seguaci, e che, da tempo, era dimenticata, lo stesso dott. Sbrocchi aggiunge che, in questi ultimi tempi, è stata ripresa dal Castellino.

A noi preme proceder, in questa semplice nota, con estrema chiarezza, per poter giungere alla interpretazione esatta, precisa, della genesi del suono, e per sceglier poi, fra le varie dottrine, quella che merita maggior favore: e, per ottener

---

(1) CASTELLINO dott. PIETRO F., *Lezioni di Semeiotica e Patologia speciale medica del cuore e dei grossi vasi*, parte I, pp. 214 e ss.

(2) SBROCCHI, *La tensione delle corde tendinee dei muscoli papillari quale causa del primo tono del cuore*. Rivista critica di Clin. Med., anno XI n. 49.

questo scopo, ci sembra cosa necessaria riepilogare, in parte, il meccanismo funzionale del cuore, specialmente per quel che riguarda le valvole atrio-ventricolari.

Chi prende, adunque, a considerare le varie fasi del cuore, assiste ad una serie di fenomeni, che si ripetono ad intervalli regolari di tempo, e che costituiscono ciò che dicesi *ciclo* o *rivoluzione cardiaca*. Il merito di aver formulato, per la prima volta, tale dottrina spetta ad una delle maggiori glorie nostre, al sommo Morgagni, il fondatore della vera scuola medica italiana.

Affinchè una rivoluzione cardiaca sia compresa con idee lucide, perspicue, bisogna considerare in essa: *a*) i *tempi*, *b*) i *movimenti*, *c*) i *suoni*, *d*) i *toni*. I tempi sono due, *primo* e *secondo*; i movimenti due anch'essi, *diastole* e *sistole*; i suoni *appartengono alle cavità ventricolari*; i toni *son proprî delle valvole*.

Noi, pertanto, col Morgagni, consideriamo il cuore come un muscolo quadricavo e dicotomo, diviso in *cuore superiore* od *auricolare*, e in *cuore inferiore* o *ventricolare*; ed anche in cuore *posteriore* ed in cuore *anteriore*; e, congiungendo ambedue le vedute, in cuore *posteriore-superiore* od *auricolare*, che comprende i seni e le arterie, ed in cuore *anteriore-inferiore* o *ventricolare*. Queste due sezioni hanno movimenti isocroni ed alterni; cosicchè, quando si contraggono le orecchiette e le arterie, si dilatano i ventricoli; e, viceversa, quando si contraggono i ventricoli, si dilatano le orecchiette e le arterie.

È noto che le valvole cupisdali sono rappresentate da membrane tubulari, che s'innestano ciascuna al relativo anello fibroso, abbastanza robusto, della base dei ventricoli, che è il vero orifizio atrio-ventricolare: nel cuore, a destra, si distaccano da quest'anello tre lembi triangolari, con l'apice rivolto in basso, *valvola tricuspidale*; mentre, a sinistra, se ne distaccano soltanto due, costituendo la *valvola mitrale* o *bicuspidale*. Queste valvole, mediante filamenti o corde tendinee, che s'attaccano al margine libero, ed in parte anche alla faccia inferiore dei loro veli, sono congiunte ai pilastri rappresentanti i muscoli papillari maggiori ed alle colonne carnose emergenti dalle pareti dei ventricoli.

È inutile dire che cosa s'intenda, riguardo al movimento del cuore, per *diastole* e per *sistole*: solo ricorderemo che la contrazione normalmente sincronica degli atrî vien detta *presistole*, mentre la contrazione dei ventricoli. sincrona anch'essa, vien nominata *sistole*, e *perisistole*, poi, la pausa o riposo di tutto il cuore; e che al principio della sistole coincide la diastole degli atrî, e al principio della perisistole la diastole dei ventricoli.

Al cominciare della sistole, per il brusco movimento della pressione ventricolare, i lembi valvolari, che già, durante la presistole, per effetto del vortice centrifugo e della conseguente onda di rigurgito, si erano sollevati e tendevano a ravvicinarsi, e che al punto morto presistolico erano già chiusi con perfetta apposizione, non solo dei loro margini, ma anche di un tratto notevole delle loro faccie, si tendono fortemente e vibrano.

Ora è chiaro che, oltre all'elemento fonetico muscolare, il suono si debba, per una gran parte, alla vibrazione appunto delle valvole ventricolari, o, più chiaramente, alla tensione brusca e successiva vibrazione delle pieghe o pagine valvolari sotto la pressione dell' onda sanguigna, che, spinta dalla sistole, tende a refluire

negli atrî. E ben a ragione si è detto per una gran parte, giacchè altri fattori concorrono, ma in parte secondaria, alla genesi del suono.

Il prof. Baccelli scrive, infatti, così: « Le valvole hanno una parte assai valu-
« tabile nella produzione del suono, oltre a quella esercitata dall'urto della colonna
« sanguigna contro le pareti. Ed, in vero, per questi ingegni, rimane colma e serrata,
« ad un tempo, l'area ventricolare; e, quando, presa a rovescio la metà libera delle
« medesime, viene spinta, gagliardamente, contro l'orifizio d'ingresso, debbe destare,
« senza fallo, un suono di tensione. Ed ecco per quali ragioni emerge indubitabile
« che, se le circostanze modificatrici della intensità fonetica, in complesso rilevinsi
« dai disordini cavitarii e parietali, possono anche singolarmente dipendere dallo
« stato eccezionale delle valvole, vuoi dinamico-vitale, vuoi organopatico.

« In quella guisa però che l'azione del sangue distendente una cavità cardiaca
« non è la unica cagione di suono, non lo può essere unica a sua volta, il moto
« delle valvole, inteso per qualsivoglia teoria. Nè giova dire che, alterate le val-
« vole, il suono soffre alterazioni profonde, per attribuire quindi tutto alle mede-
« sime il fenomeno in discorso. Vi è una parte secondaria che deve attribuirsi
« nell'atto fonetico a circostanze diverse, come, per esempio, al moto periferiale
« del sangue sulla parete, che vuol distinguersi dall'urto grave della massa, alla im-
« pulsione o proiezione della base e dell'apice cardiaco di contro al torace, ecc. » (1).

Stabilito ciò, si comprende facilmente come, oltre alle confutazioni opposte dal dott. Sbrocchi, siano numerosi gli argomenti che stanno contro la teoria sostenuta dal Castellino. Ed anche noi potremmo addurre qualche altra considerazione, a parer nostro, non priva d'interesse.

Sta in fatto che il primo tono, o sistolico, in realtà è un rumore muscolare, che, in condizioni fisiologiche è abbastanza prolungato, profondo, sordo ed ottuso. Ora, se questo fosse prodotto dal tendersi sonoro dei fili tendinei dei muscoli papillari, dovrebbe avere indubbiamente caratteri fonetici ben diversi, cioè dovrebbe essere breve, chiaro, netto, acuto, con una tonalità più elevata e con timbro musicale. Ed, in vero, a prova di ciò, ricorderemo che, nella clinica del prof. Baccelli, si ebbe, tempo addietro un cardiopatico, che, al posto del tono, presentava un rumore musicale, che era dato appunto da una fibra tendinea, che aveva sede nel distretto (2) delle valvole aortiche; per cui l'onda sanguigna, strisciando con violenza sopra questa fibra o tendine teso, produceva il rumore musicale, in quella stessa guisa che fa l'arco sopra una corda del violino.

Ed, a sostegno della nostra tesi, abbiamo ancora un'altra argomentazione, non trascurabile, cioè la seguente. È ben noto che il secondo tono, o post-sistolico, come lo chiama il Luciani, dipende quasi esclusivamente dalla chiusura delle valvole semilunari aortiche e polmonari. Ora, essendo tali valvole sprovviste di qualunque appannaggio tendineo, se fosse vero quel che sostiene il Castellino, non

---

(1) Baccelli prof. Guido (Studi del), *Prolegomeni alla patologia del cuore e della aorta*, pp. 88 e ss.

(2) È merito del Baccelli di aver sostituito la parola *distretto*, prettamente italiana, a quella straniera di *focolaio*, usata in generale dagli autori.

dovrebbero produrre alcuna manifestazione fonetica, mentre invece la dànno più forte.

Ricorderemo, per ultimo, una delle leggi stabilite dal Baccelli, per la determinazione e l'ascoltazione dei rumori endocardiaci autoctoni e diffusi, nella diagnosi delle alterazioni infundibolari e valvolari dei varî distretti cardiaci: essa è formulata precisamente così: « Il massimo d'intensità d'un rumore cardiaco è là, dove « esso si genera; vale a dire nel luogo dove una ben condotta cardio-topografia « addita la presenza dell'orifizio o della valvola ammalata » (1). Con l'inconfutabilità di questa legge, accettata e riconosciuta dalla scienza, è certo in contrasto la teoria del Castellino; ammettendo la quale, non sarebbe cosa facile spiegare la produzione dei rumori endocardici, o l'oscurarsi ed alterarsi dei toni in seguito a lesioni valvolari.

In conseguenza delle ragioni già dette, neppure possiamo accettare le conclusioni, cui giunge lo Sbrocchi, il quale, come si è accennato, afferma che il primo tono non può esser l'effetto della vibrazione valvolare; ma che, in vece, si debba esclusivamente a quella del sangue, spinto, durante la sistole, contro le valvole ventricolari. Ecco, infatti, le parole dello Sbrocchi: « Esaminando la distensione « delle valvole atrio-ventricolari per effetto della massa sanguigna, spinta contro « di esse dalla contrazione delle pareti del ventricolo, facilmente si comprende come « le valvole stesse, già distese nel punto morto presistolico, non possano cadere « in preda al moto vibratorio alterno, atto a dar suono, ma in esse accada quello « che avviene di un corpo elastico già in stato di tensione, il quale si sottoponga « ad una nuova e più forte distensione ». Ed egli prosegue: « È noto dalla fisica « che, distendendo maggiormente quel corpo, già in stato di tensione elastica, non « si origina alcun suono o rumore » (2).

A noi sembra che la legge fisica, da lui ricordata, non trovi, in questo punto, la sua esatta applicazione; in quanto che, qui, non si tratta di una semplice distensione delle valvole, come ben poteva dirsi delle corde tendinee dei muscoli papillari, ma sibbene di un vero e proprio movimento vibratorio alterno, impresso ai veli valvolari, già ravvicinati e tesi, che può paragonarsi a quel che si verifica, sottoponendo « alla distensione forzata una corda, già in stato di tensione elastica, « oppure una membrana (per esempio quella di tamburo o di un timpano), già tirata « sulla sua cassa armonica » (3). Nè giova il dire che a tal movimento vibratorio alterno si oppongano l'inserzione e la trazione esercitata dalle corde tendinee sui veli valvolari, giacchè queste corde si attaccano solo in parte alla faccia parietale od inferiore di alcuni di essi; di modo che, pur volendo ammettere quanto afferma lo Sbrocchi, è doveroso far notare che restano liberi non solo dei segmenti di tali membrane, ma anzi addirittura una intera pagina valvolare, cioè la più grande

---

(1) BACCELLI prof. GUIDO (Lezioni cliniche del, raccolte dal dott. VINCENZO PENSUTI, primo aiuto), *Sopra un caso di doppia insufficienza valvolare mitralica e dell'aorta*, Gazzetta Medica di Roma, anno XIX, fasc. III, p. 55.
(2) SBROCCHI, Rivista critica di Clin. Med., anno XII, n. 9.
(3) SBROCCHI, Ivi.

della valvola mitrale; la quale, non presentando inserzioni tendinee, se non soltanto al margine inferiore libero, può subire di conseguenza la vibrazione alterna atta a dar suono.

Tolgo dal « *Trattato di anatomia umana* » del Testut la parte che riguarda appunto la inserzione delle corde tendinee dei muscoli papillari alla valvola mitrale: « Le due valve della mitrale ricevono ambedue delle corde tendinee dai due « pilastri; ma differiscono considerevolmente l'una dall'altra per il modo d'impianto « di queste sulla loro faccia parietale. Sulla valva interna, o grande valva, le corde « tendinee si attaccano tutte al margine inferiore o libero di detta valva, per modo « che le due sue faccie sono regolari e liscie, disposizione questa favorevole alla « corrente sanguigna; poichè queste due faccie della grande valva sono in diretto « rapporto l'una colla colonna sanguigna discendente dall'orecchietta nel sottoposto « ventricolo, l'altra con quella ascendente che si dirige verso l'aorta; sulla valva « esterna invece le corde tendinee, più o meno anastomizzate ad arco, ricoprono « tutta la fascia parietale della valva, e le dànno quell'aspetto irregolarmente reti« colato più sopra ricordato » (1).

Stante ciò è facile riconoscere le inesattezze, in cui, a nostro avviso, cade lo Sbrocchi; ed, in conseguenza, è anche più facile concluder che la vibrazione, di cui parliamo, avvenga in maniera chiara e decisa.

Dopo aver dimostrato in tal modo la vibrazione delle valvole atrio-ventricolari, ed in ispecie della grande pagina della mitrale, che gode, certo, nella produzione del suono, la parte maggiore, si può facilmente dedurre, in conseguenza, come non sia esatta l'affermazione dello Sbrocchi, che vorrebbe attribuire il fenomeno alla vibrazione soltanto della massa sanguigna, nella stessa guisa « *dell'onda liquida che si frange contro la roccia del mare* » (2). In questo ultimo caso si ha, ben è vero, un movimento oscillatorio « *ad onde alterne come quelle del pendolo* » (3) costituito appunto, ogni volta che un'onda giunge all'ostacolo, dai primi strati di acqua, che, battendo nella roccia, subiscono il moto vibratorio alterno, da cui la origine del rumore, ma a noi sembra che un così fatto movimento non possa aver luogo nella sistole cardiaca. Il ventricolo sinistro, già pieno e disteso al principio della sistole, contraendosi, comprime la massa del sangue in esso contenuta, e la spinge fortemente contro le pareti delle valvole venose già chiuse, e contro quelle delle valvole semilunari aortiche, chiuse anch'esse: ma, a tal punto, la contrazione delle pareti ventricolari non si arresta mai, che anzi continua sempre con la stessa, se non con maggiore energia, e con un movimento costante, assai celere, dalla base all'apice, in forma peristaltica così rapida, da non potersene con l'occhio percepire la progressione; sicchè, in nessun istante della sistole, e, neppure quando le valvole seminulari son sollevate e portate dalla posizione di perfetta chiusura a quella, ben nota, di semi-apertura, rimane qualsiasi spazio nella cavità dei ventricoli, per

(1) TESTUT prof. L., *Trattato di anatomia umana*, trad. ital. dei dottori GIUSEPPE SPERINO e SERAFINO VARAGLIA, vol. II, p. 32.
(2) SBROCCHI, Riv. crit. di Clin. Med., anno XII, p. 153.
(3) SBROCCHI, Ivi.

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM

VITTORIO EMANUELE III Re d'Italia — **GUGLIELMO II** Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

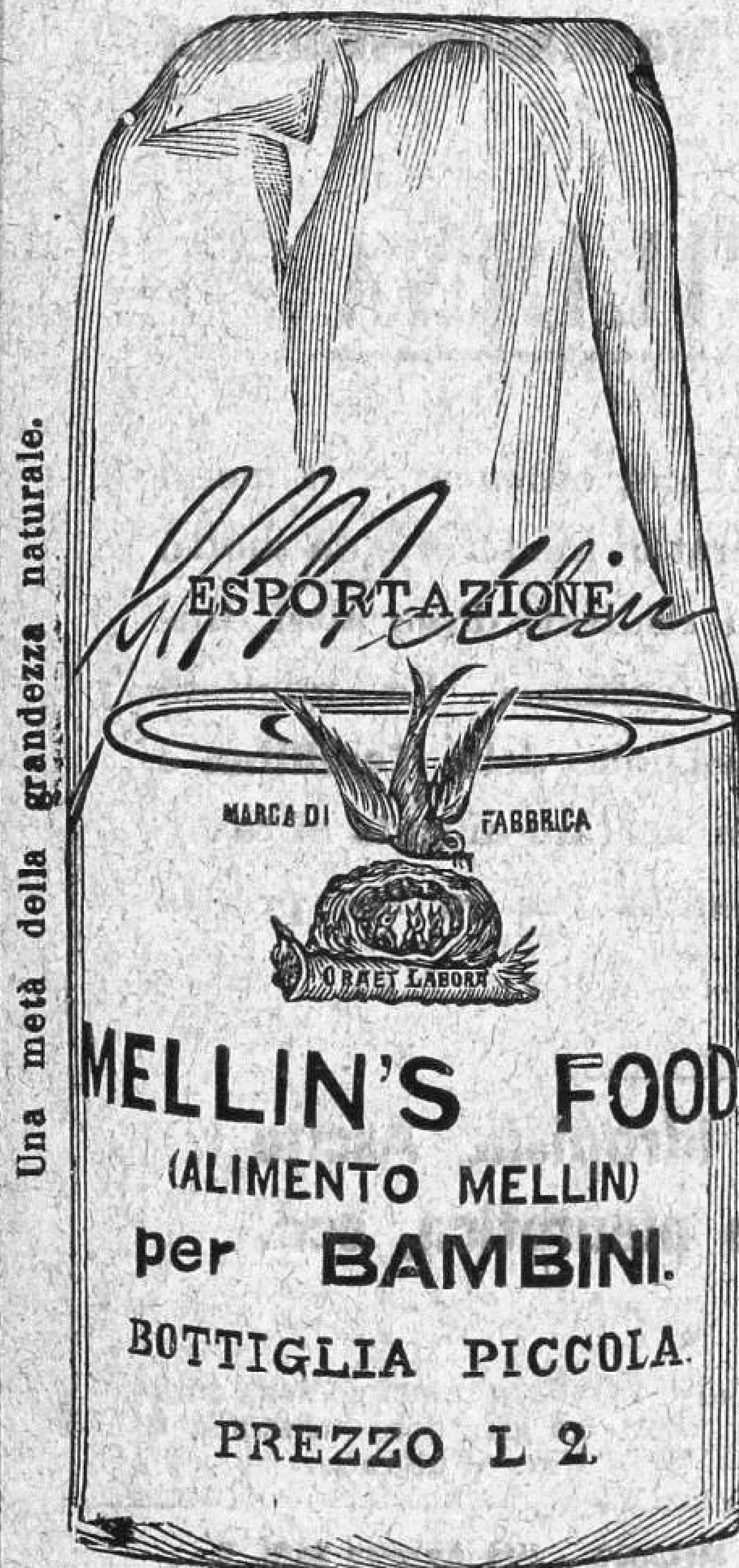
CERTIFICATO ricevuto da **S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.**

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il **MELLIN'S FOOD** è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle *LL. MM.* l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale



I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Correggio, 26, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25**. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

cui si possano avere le condizioni necessarie a dar l'onda reflua alterna, come abbiam visto accadere dei flutti del mare che si frangono contro lo scoglio.

Non ostante ciò, non intendiamo di disconoscere quella parte, però secondaria, che può avere la vibrazione della massa sanguigna nella produzione del suono. Ma ci sembrerebbe più logico spiegare il fenomeno ammettendo, che, in seguito alla vibrazione delle valvole atrio-ventricolari, ormai dimostrata a sufficienza, vengano impresse alla massa del sangne, in cui queste valvole sono infuse, delle oscillazioni alterne, da cui abbia luogo tal secondaria ragione di suono.

Il professor Baccelli chiama questo primo tono più propriamente suono, perchè esso resulta dall'azione combinata e sinergica della tensione del gran lembo della valvola mitrale, che, sotto l'influenza della cresciuta pressione endoventricolare, si tende improvvisamente, a mo' di vela, e si addossa al pizzo minore che rimane fisso e gli fa come da battente. E questo primo tono è il prodotto di due fattori fonetici: l'uno dovuto all'onda sanguigna, che, spinta a tergo dalla contrazione simultanea dell'orecchietta e dell'arteria corrispondente, succede con violenza al primo e tranquillo ingresso del sangue, per il solo fatto del rilasciamento muscolare del ventricolo; l'altro al tono della valvola, che bruscamente si tende. E tale denominazione, data dall'illustre Maestro, non potrebbe esser più giusta; anche perchè, secondo la distinzione dell'Helmholtz, i suoni sono complessi, resultanti, cioè dall'unione di più vibrazioni semplici o pendolari, vale a dire di più toni.

Sicchè, nella meccanica cardiaca, per intender bene la genesi dei suoni e dei toni, bisogna parlare non di sistole e di diastole separatamente, ma di un movimento necessariamente composto, sistolico-diastolico, come ha sempre sostenuto il Baccelli, seguendo l'insegnamento dei nostri maggiori, ed in ispecie del Morgagni.

Nella scuola di Roma si differenzia il suono dal tono: il suono è di sua natura diastolico, perchè prodotto dal sangue, spinto dalla contrazione a tergo contro un tubo, come sarebbe l'arteria, o contro una cavità che si allontana dalla figura del tubo per la muscolatura cancellata, che ne costituisce la natura anatomo-fisiologica. Tanto è ciò vero, che, se si applica l'orecchio su un'arteria lontana dal cuore, dove non sia possibile attribuire alle valvole aortiche la trasmissione della vibrazione prodotta dal sangue, che, nel suo movimento vorticoso, ricade su di esse, in grazia della sistole parietale aortica, lì si ha un suono. Nè vale a negarlo il dire che questo suono non si ha più, quando il distretto aortico sia fatto insufficiente, come avviene, per esempio, del doppio soffio crurale nella lesione composta del distretto aortico. In questo caso c'è tutta l'onda sanguigna che retrocede, e che, retrocedendo, genera anche un rumore autoctono, udibile in un punto lontano dal cuore.

Dunque c'è un suono diastolico che, se si verifica sulla parete arteriale, si verifica necessariamente anche nelle cavità cardiache. La differenza fonica s'intende che sia prodotta, nel cuore da un'armatura poderosa muscolare, che circonda e limita una cavità, nell'arteria da una parete infinitamente più sottile, e più elastica, da che nasce la differenza del suono diastolico cardiaco dal suono diastolico arterioso. Il primo è parafonico, il secondo eclatante: il primo è più grave, il secondo è più acuto.

La dottrina valvolare dei toni cardiaci, che noi seguiamo, e che viene oggi universalmente accettata, fu, per la prima volta, formulata nel 1832, dal Carswel e dal Rouanet (1); i quali, partendo dall'esatta osservazione che il primo tono si sente più spiccato nella regione dei ventricoli, ed il secondo, in vece, in quella degli sbocchi arteriosi, ammisero che il primo dipendesse dalla vibrazione delle valvole venose, ed il secondo dalla vibrazione delle arteriose.

Essi, però, interpretarono erroneamente il meccanismo funzionale del cuore e delle valvole cuspidali, in quanto che, ritenendo che nella sistole il cuore si allungasse, ammisero, di conseguenza, che il primo tono dipendesse dal combaciarsi ed urtarsi dei pizzi valvolari, in vece che dal loro distendersi e vibrare. E tal meccanismo fu lumeggiato in Italia, in base agli studî del Genga, che stabilì, per il primo, fin dal 1687, come la sistole si operi con il raccorciamento del diametro longitudinale e con il rientramento della punta del cuore, mentre nel tempo stesso, la base da ellittica si fa tondeggiante. « Si fà la diastole — egli scrive — allora, che « la punta del cuore si scosta dalla base, il cuore si allunga, e diviene di figura « piramidale, ò pineale, segue la sistole quando la punta del cuore si accosta, e « ritira verso la base, et il cuore riceve figura alquanto rotonda » (2).

Tale dottrina subì, in seguito, vicende diverse, venendo variamente accettata o combattuta; ma si può affermare, senz'altro, che colui che finalmente la compì e perfezionò, formulandola con esatta precisione e confortandola con argomenti e con prove ineccepibili, in maniera da non lasciar adito a dubbio alcuno, fu il prof. Guido Baccelli. Il quale ebbe occasione di studiare il capitolo delle malattie del cuore, non solo per l'amore innato che sempre nutrì verso la scienza, che professa con vanto e decoro d'Italia, ma ancora perchè spinto, fin da quando — come dice egli stesso — moveva i primi passi nell'ardua carriera dell'insegnamento clinico, da un sentimento vivissimo di pietà filiale, per lenire le sofferenze della madre adorata, afflitta da una malattia di cuore (3).

Ora, per concludere, a noi sembra che le dottrine, già formulate e stabilite da coloro, che si possono chiamare i veri fondatori della scuola medica italiana, quali il Morgagni, il Lancisi, il Genga ed altri sommi, studiate, ampliate, fissate con esperimenti e con leggi inconfutabili anche da chi ci è amorevole e dotto maestro, non debbano esser tanto facilmente messe da parte: e che sia nostro dovere conservar gelosamente intatto il tesoro scientifico germogliato dalla potente, inesauribile genialità italica, fin da tempi a noi più o meno lontani, e che, anche oggi, ampliato,

---

(1) Cfr. LUCIANI, *op. cit.*, vol. I, p. 174. Il prof. BACCELLI scrive: « Succedeva ad « Hope a lunga distanza, Rouanet (1832), cui piacque tutto attribuire alle valvole il « doppio suono cardiaco, ridestandolo esse o col tendersi bruscamente o coll'urtarsi fra « loro. Attribuì questi il primo rumore alla tensione delle valvole auricolo-ventricolari « che succede, secondo ciò ch'ei ne dice, al principio del moto sistolico nei ventricoli; « ed il secondo rumore più chiaro lo collocò sulle valvole semilunari, e lo spiegò coll'urto « impressovi dal sangue. Rouanet dichiarò doversi all'anatomo-patologo inglese Cars- « well la felice idea del rimbalzo sanguigno sulle sigmoidi ».

(2) GENGA BERNARDINO, *Anatomia chirurgica*, p. 321.

(3) BACCELLI prof. GUIDO, *Sopra un caso*, ecc., Gazzetta Medica di Roma, anno XIX, fasc. III, pp. 49-50.

arricchito, abbellito dall'amore e dal genio contemporaneo, si diffonde per il mondo, come una delle più vive e più fulgide glorie di questa classica terra.

BIBLIOGRAFIA.

CASTELLINO dott. PIETRO F., professore di patologia speciale medica nella R. Università di Napoli, *Lezioni di Semeiotica e Patologia speciale medica del cuore e dei grossi vasi*, con prefazione di ACHILLE DE GIOVANNI, Vallardi, Milano, 1900.

MORGAGNI GIOVANNI BATTISTA, *Opera omnia in quinque tomos divisa*, Remondini, Patavii, 1765.

LUDWIG C., *Lehrbuch der Phisiologie des Menschen*, Zweite Auflage, zweiter Band, Leipzig und Heidelberg, 1865.

EULEMBURG prof. A., KOLLE prof. W., WEINTRAUD prof. W., *Trattato di Diagnostica medica*, traduzione italiana con note ed aggiunte del dott. AGENORE ZERI, professore di Semeiotica medica nella R. Università di Roma, Società Editrice Libraria, Milano, 1906.

LANCISII JOANNIS MARIAE, a secretiori cubicolo et Archiatri Pontificii, *De motu cordis et aneurismatibus, opus postumum*, Romae, apud Joannem Mariam Salvioni, in Archigymnasio Sapientiae, MDCCXXVIII.

FOSTER M., professore dell'Università di Cambridge, *Trattato di Fisiologia*, terza edizione italiana, rifusa e notevolmente aumentata sull'ultima inglese, traduzione del dott. FILIPPO BOTTAZZI, Casa editrice dott. Francesco Vallardi, Milano.

TESTUT L., professore di Anatomia alla Facoltà di Medicina di Lione, *Trattato di Anatomia umana*, traduzione italiana sull'ultima edizione francese dei dottori GIUSEPPE SPERINO e SERAFINO VARAGLIA, Unione Tipografica Editrice, Torino, 1901.

BACCELLI prof. GUIDO, *Prolegomeni alla patologia del cuore e dell'aorta*, Stabilimento tipografico, Roma, 1859.

BACCELLI prof. GUIDO, *Sopra un caso di doppia insufficienza valvolare, mitralica ed aortica* (Lezioni cliniche, raccolte dal dott. VIRGILIO PENSUTI), Gazzetta Medica di Roma, anno XIX, 1893, febbraio, fasc. 3°.

BACCELLI prof. GUIDO, *Aritmia di cuore da causa psichica* (Lezione raccolta dal dottor V. ASCOLI). Riforma Medica, febbraio, 1889.

LUDWIG und DOGIEL, Bericht d. Sächs Gess. d. Wiss. Math., Cl. XX, 1868.

NEGA, *Beitr. zur Kenntniss der Funktion Atrio-ventricular-Kleppen*, 1852.

VILLIAMS G., *On diseases of the Chest*. Med. Gazz., 9 sept. 1835; Report on the motions and souds of the heart. Rep. of the Brit. Ass., 1836.

CARSWELL, *Mémoire de Marc d'Espine*, p. 25.

ROUANET, *Analyse des bruits du coeur*, Thèses de la Faculté de Paris, n. 252, 1832; *Nouv. analyse des bruits du coeur*, 1845.

DOGIEL und LUDWIG, *Ein neuer Versuch eber den ersten Herzton*, Bericht. d. Sächs. Gess. zu Leipzig, 1868.

LUCIANI prof. LUIGI, *Fisiologia dell'uomo*, seconda edizione riveduta e corretta, Società Editrice Libraria, Milano, 1904.

ALBINI dott. GIUSEPPE, professore di Fisiologia nella R. Università di Napoli, *Nozioni fondamentali di fisiologia umana*, Casa editrice Vallardi, Milano, 1888.

GENGA BERNARDINO, da Mondolfo, nello Stato d'Urbino, dottore in Filosofia e Medicina, chirurgo primario e professore d'Anatomia e Chirurgia nel Ven. Archiospedale di S. Spirito, *Anatomia chirurgica, cioè Istoria anatomica dell'ossa, e muscoli del corpo umano*, etc., in Bologna, per Gioseffo Ionglei, 1687.

II.

Sul meccanismo dei rumori di soffio cardio-vascolari e sulla loro propagazione (1)

per il dott. CESARE PEZZI Milano.

Da quando Laënnec ha introdotto nella medicina la pratica dell'ascoltazione, i rumori di soffio percettibili sulla regione del cuore furono l'oggetto di numerose interpretazioni dal doppio punto di vista del loro significato semeiotico e del loro modo di formazione.

Se i patologi hanno risolto, in una maniera, quasi perfetta, il problema del loro significato semeiotico, il problema invece del loro meccanismo non ha ricevuto un'identica soluzione.

Sebbene quest'ultimo sia d'ordine secondario, non è men vero però che la spiegazione esatta d'un fenomeno presenta sempre un certo interesse scientifico. Alla questione del modo di formazione dei soffi si riannoda del resto strettamente quella della loro propagazione. In certe condizioni patologiche le linee di diffusione del rumore di soffio non sono esattamente quelle che si osservano nella maggioranza dei casi, il significato diagnostico del soffio può allora ricevere un'interpretazione sbagliata. Ne segue dunque che il problema non ha soltanto un interesse speculativo, ma può aver pure un interesse pratico.

Esporrò dapprima brevemente le teorie più conosciute, cercando di dar poi e una critica di queste teorie e una interpretazione più soddisfacente del meccanismo dei soffi cardio-vascolari in generale e della loro propagazione in particolare.

Laënnec supponeva che i rumori di soffio fossero dovuti a una contrazione spasmodica del cuore o delle arterie.

Bouillaud, Beau ed altri autori ritenevano che la loro origine fosse da cercarsi o nell'aumento d'attrito fra il sangue circolante e gli orifici ristretti o nelle vibrazioni ritmiche delle valve indurite. Autori celebri, quali Friedreich, Bamberger, hanno condiviso questa teoria, ammessa ancora da Colbeck nella genesi del rumore presistolico della stenosi mitralica.

Th. Weber, in un lavoro fondamentale sulla produzione dei rumori di soffio nei tubi più diversi, è giunto a delle conclusioni interessanti, alcune delle quali meritano d'esser qui riassunte.

a) I rumori di soffio, che si possano ascoltare sopra un tubo attraverso il quale passa un liquido sono la conseguenza diretta delle vibrazioni delle pareti del tubo, create dal movimento del liquido non dell'attrito che potrebbe prodursi

---

(1) Comunicazione preliminare, parziale, fatta alla Società di Biologia di Parigi il 19 novembre 1910.

C. Pezzi. *Sur le mécanisme des bruits de souffle cardio-vasculaires*. Comptes-rendus de la Soc. de Biologie, t. LXIX, p. 417, 1910.

fra i diversi strati del liquido stesso. I rumori di soffio che si formano nei vasi dell'uomo non possono quindi dipendere dall'attrito del sangue.

b) Il liquido circolante in un tubo vibra meno facilmente delle pareti del tubo, essendo il liquido pressochè incompressibile, mentre le pareti sono compressibili e elastiche.

c) I rumori di soffio si producono nei tubi specialmente a livello dei restringimenti e delle dilatazioni e con maggior facilità se le pareti sono sottili.

d) Se un liquido passa velocemente da un tubo ristretto in un tubo più largo, il soffio si forma nel punto in cui il tubo ristretto si continua con il tubo più largo.

e) Nei tubi che si trovano nell'aria o nell'acqua i soffi si propagano attraverso le loro pareti in ragione diretta dello spessore e dell'elasticità della parete.

Th. Weber, applicando questi dati sperimentali ai soffi delle arterie o delle vene — l'autore non considera i soffi cardiaci — conclude che questi rumori sono prodotti dalle pareti vasali, le quali vibrano in quelle regioni in cui i vasi sono compressi. La vibrazione sarebbe dovuta a una più grande velocità della corrente sanguigna e a un'azione particolare, propria al restringimento.

Chauveau ha mostrato, con esperienze classiche, come il rumore di soffio sia strettamente legato alla presenza di una *vena fluida* nell'interno del sistema circolatorio. La sua teoria, la quale gode del resto un favore quasi generale, si riassume nelle due leggi fondamentali seguenti:

1° « Ogni rumore di soffio è dovuto alle vibrazioni d'una vena fluida intravascolare che si forma sempre, quando il sangue penetra con una certa forza da una parte ristretta in una regione realmente o relativamente dilatata del sistema circolatorio ».

2° « Il rumore di soffio si propaga nel senso della corrente ».

Secondo Marey invece « il cambiamento di calibro delle vie che il sangue percorre non è che una causa indiretta del rumore di soffio; esso crea solo una brusca modificazione di pressione e una rapida corrente sanguigna là dove si manifesta ». Lo stesso autore conclude « la massa del liquido in movimento e l'elasticità dei tubi sono le condizioni necessarie e sufficienti per far nascere le vibrazioni ».

Credo inutile esaminare qui l'opinione secondo la quale i rumori di soffio sarebbero la conseguenza dell'attrito più forte del sangue contro le pareti dei vasi o degli orifici del cuore. Questa opinione è falsa dal punto di vista fisico, come l'ha ben stabilito Poiseuille, perchè uno strato di sangue invernicia sempre, per così dire, la superficie interna delle pareti cardio-vascolari. Se degli altri fattori, quali la durezza delle valve, un tendine aberrante, possono intervenire modificando i toni cardiaci, in questo caso non si tratta di soffi, ma di rumori distinti per il loro timbro e per la loro tonalità.

Considererò dunque soltanto le teorie di Weber, di Chauveau e di Marey, le quali, basate su delle esperienze, hanno trasportato i fatti dal dominio della fantasia in quello della fisica, solo dominio al quale appartengono i fenomeni circolatori che si producono nel cuore e nei vasi.

Per ragioni che saranno comprese in seguito, esaminerò dapprima la teoria di Chauveau. Questo fisiologo eminente ritiene che la vena fluida sia un fattore *ca-*

pitale e *unico* nella produzione del rumore di soffio; in altri termini la vena liquida è *vibrante,* il soffio lo produce essa stessa senz'altri intermediari.

Non v'è dubbio che un getto o vena fluida, secondo l'espressione di Chauveau, si formi ogni qualvolta un liquido, circolando sotto una certa pressione, passa al di là di un punto ristretto. È il merito di questo fisiologo d'aver applicato la nozione dell'esistenza di una vena liquida, messa già in evidenza da Savart nelle condizioni fisiche che regolano nei tubi la produzione dei soffi. Questo dato è molto interessante perchè al fatto troppo generico d'una più grande velocità di un liquido in un tubo al di là di un punto ristretto, fatto ammesso in precedenza da Weber, aggiunge la nozione speciale di una corrente centrale o in altre parole di una vena fluida molto più rapida del liquido che la circonda sempre nel resto del tubo.

Non v'è dubbio pure che una vena liquida si formi necessariamente in tutte quelle condizioni patologiche, le quali si accompagnano di un rumore di soffio. Se si considerano, infatti, le stenosi degli orifici del cuore, queste costituiscono dei restringimenti evidenti attraverso i quali il sangue è costretto di passare. Nelle insufficienze valvolari, che si tratti della insufficienza mitralica o tricuspidalica, aortica o polmonare, il sangue passa attraverso delle aperture sempre più piccole della cavità auricolare o della cavità del ventricolo in diastole, cavità nelle quali la vena si produce.

Però, se la vena liquida è un fattore indispensabile, essa non basta da sola, a mio avviso, alla produzione di un soffio. La vena liquida per sè stessa non è *vibrante,* ma è solo capace di mettere in movimento un corpo che può dare delle vibrazioni, come la parete cardio-vascolare nel caso nostro.

Tutte le deduzioni interessanti di Chauveau sul meccanismo dei rumori di soffio nel sistema circolatorio riposano su delle esperienze fatte sulla circolazione dei liquidi nei tubi o nei vasi del cavallo. Egli ha potuto così dimostrare che, se si comprime un tubo, il liquido circolante produce al di là del punto ristretto una vena fluida *vibrante,* il cui soffio si trasmette alle pareti del tubo e si propaga sopratutto nel senso della corrente.

Se la formazione di una vena liquida è un fatto indiscutibile, non vi è alcuna prova invece dell'asserto che il soffio si produca nella vena stessa Chauveau non lo dimostra in alcun modo nelle sue esperienze, sembra ammetterlo per così dire *a priori,* forse per una analogia con il fenomeno che si verifica, quando una vena aerea sfugge sotto pressione attraverso due labbra dando luogo a un soffio.

Quando si applica lo stetoscopio sulla parete di un tubo, al di là d'un restringimento, si intende un soffio se il liquido circola sotto una certa pressione, ma noi non possediamo alcun mezzo che ci permetta d'affermare che il soffio si produce nella vena piuttosto che nel liquido periferico o nella parete del tubo. Per dissociare questi diversi fattori, per determinare cioè la sede esatta di formazione del soffio, bisogna innanzi tutto rinunciare allo studio delle vene liquide nell'interno dei tubi, non essendo infatti possibile, in tali condizioni, di precisare la parte che spetta nel fenomeno alla vena fluida, alla massa liquida che la circonda, alla parete del tubo.

L'esperienza semplice seguente ci permette di dire quale di questi tre fattori dà luogo alle vibrazioni necessarie alla produzione del soffio.

Esperienza. — In un bacino riempito d'acqua si realizzano delle vene liquide evitando la formazione di bolle d'aria — precauzione indispensabile — sia con una pera di gomma sottomessa bruscamente a una forte pressione, sia mediante un tubo sospeso in mezzo al liquido e riunito al robinetto di una condotta di acqua.

Se, dopo aver immerso uno stetoscopio nell'acqua in modo che il padiglione si trovi all'esterno, si fanno passare delle vene liquide molto vicino allo stetoscopio e parallelamente all'asse di questo — le onde liquide sono infatti perpendicolari alla direzione secondo la quale la scossa si propaga — l'orecchio applicato sul padiglione non sarà mai in grado di percepire il più debole rumore di soffio. Se la vena liquida è diretta invece in tal modo ch'essa venga a rompersi in parte o meglio in totalità contro le pareti dello stetoscopio, si avrà allora la percezione di un soffio analogo a quelli che si ascoltano sulla parete toracica nelle lesioni valvolari del cuore.

Per meglio imitare schematicamente le condizioni reali, si può interporre tra lo stetoscopio e la vena liquida un'asticella di legno o d'osso, la quale rappresenterà così il tessuto cardio-vascolare.

Se si rompe e *solo in questa condizione* una vena liquida contro l'asticella, si ascolterà per mezzo dello stetoscopio un soffio caratteristico. Se infine, invece d'ascoltare, si pongono i polpastrelli delle dita sul padiglione dello stetoscopio mentre si rompono delle vene fluide contro il tubo di questo o contro l'asticella, si avrà al tatto la sensazione netta del *thrill* o fremito felino, il quale del resto altro non è che la traduzione palpabile della percezione uditiva.

In seguito a queste esperienze si può dunque dire che una vena liquida nè per sè stessa, nè per mezzo del liquido che la circonda non è sufficiente per dar luogo a un soffio. Quest'ultimo si produce solo quando la vena liquida può rompersi contro una parete. Il rumore di soffio nelle esperienze suddette è il risultato delle vibrazioni prodotte nello stetoscopio e nell'asticella dagli *urti successivi* della vena liquida contro le loro pareti.

Ho detto urti successivi perchè non devesi credere che una vena liquida sia un getto continuo. Questa si fa invece, come l'ha dimostrato Savart, in modo interrotto, a *scosse* che si possono facilmente mettere in evidenza, senza ricorrere a delle dimostrazioni complicate d'idrodinamica, dirigendo una vena liquida contro una membrana tesa, sulla quale si trovano dei granellini di sabbia. I granellini sono allora animati periodicamente da movimenti di *va* e *vieni,* i quali traducono le vibrazioni della membrana in seguito all'intermittenza del getto.

Devo infine indicare un'esperienza che mi si potrebbe obiettare e che potrebbe sembrare, a prima vista, in contradizione con tutto quanto ho esposto sin qui.

Se si mette nell'interno dell'acqua d'un bacino un tubo diritto, di vetro, aperto alle due estremità, attraverso il quale si fanno passare delle vene liquide *assiali,* noi potremo intendere, in queste condizioni, un rumore di soffio mediante uno ste-

toscopio applicato sulla parete esterna del tubo. È evidente che in questo caso la vena non si rompe contro il tubo e che il soffio si produce lo stesso. Questo fatto si spiega nel modo seguente: la vena crea, in seguito al suo passaggio nel liquido che la circonda, delle onde perpendicolari alla sua direzione, le quali arrivano tutte, come tanti urti, sulle pareti del tubo determinandovi le vibrazioni sufficienti alla produzione d'un soffio; ma ciò non implica in nessun modo che la vena fluida vibri per sè stessa.

Il fatto pure che, nella prima esperienza indicata più sopra, la vena per quanto parallela e molto vicina all'asse dello stetoscopio non produce alcun soffio si spiega assai facilmente. In questo caso le onde, create dal passaggio della vena, s'irradiano in tutte le direzioni. Il tubo dello stetoscopio occupa solo un punto del circolo generato, a un dato momento, dalle onde che si succedono nell'acqua. La maggior parte di queste si perdono dunque nel liquido del bacino senza incontrare lo stetoscopio, così che le poche onde o in altre parole i pochi urti, i quali arrivano sulle sue pareti sono insufficienti a far nascere delle vibrazioni percettibili.

Se noi applichiamo questi dati alla patologia cardiaca, risulta evidente che nell'insufficienza mitralica la vena liquida, la quale si forma nell'orecchietta sinistra, deve rompersi contro una delle pareti di questa, se si considera l'energia contrattile del ventricolo sinistro e la debole pressione endo-auricolare.

Nella stenosi aortica la vena liquida, che si forma al di là del restringimento nell'interno dell'aorta, deve rompersi contro le pareti del vaso, non essendo mai il restringimento esattamente concentrico e l'aorta facendo un gomito poco dopo la sua origine (arco aortico).

Nell'insufficienza aortica poi il getto refluo, diastolico deve rompersi contro una delle pareti ventricolari.

In quest'ultimo caso si può trovare all'esame necroscopico una conferma visiva del punto in cui dovevasi spezzare durante la vita l'ondata sanguigna.

Borgherini ha infatti mostrato, con delle ricerche anatomo-patologiche, che sulla superficie interna della parete ventricolare si vede spesso un'escavazione corrispondente al punto in cui batteva l'ondata retrograda.

In questa località la parete è sottile (atrofia da pressione) mentre all'intorno essa diventa ipertrofica ad un grado anzi maggiore che nel resto del muscolo ventricolare.

Le stesse condizioni fisiche presenti nel cuore sinistro si realizzano pure nelle lesioni più rare delle valvole e degli orifici del cuore destro.

Nel caso poi della malattia di Roger o comunicazione interventricolare, la quale si accompagna in modo generale di un soffio sistolico molto intenso a localizzazione speciale mesocardica e di un fremito manifesto a direzione trasversale, qui pure la vena liquida deve rompersi necessariamente contro una delle pareti ventricolari, secondo che l'azione più energica d'uno dei ventricoli dirigerà la vena piuttosto in un senso che nell'altro.

Riassumendo, dunque, il rumore di soffio cardio-vascolare è il risultato di due fattori e cioè di un fattore *meccanico*, vena fluida, e di un fattore *acustico*, parete cardio-vascolare. Questa parete è messa in vibrazione, sia direttamente dalla vena

liquida che vi si rompe (caso il più frequente), sia indirettamente dagli urti successivi portati contro questa parete dalle onde che genera il passaggio intermittente della vena stessa.

Si potrebbe obiettare alla mia interpretazione che essa si basa su delle esperienze realizzate in un vaso aperto, mentre i soffi patologici si producono invece in vasi chiusi. Questa obiezione cade se si vuol ben riflettere che la vena fluida è generata in una grande massa d'acqua e ch'essa trova quindi presso a poco le stesse condizioni di quelle presenti in un vaso chiuso.

Avendo così interpretato il meccanismo dei soffi cardio-vascolari potrò ora esporre più a proposito una critica succinta della teoria di Weber e di Marey.

Abbiamo già visto come Weber ammetta che il rumore di soffio dipenda dalle vibrazioni del vaso a livello d'un restringimento, vibrazioni dovute in parte a una più grande velocità del sangue in questo punto e in parte a l'azione speciale, propria al restringimento stesso. L'interpretazione di questo autore non è dunque in sostanza molto diversa da quella da me indicata e la critica non può interessare che i particolari minuti dell'interpretazione medesima.

Innanzi tutto se Weber dice che il soffio nasce nelle pareti vascolari, in seguito alle loro vibrazioni, non dà alcuna prova del fatto, come del resto Chauveau quando afferma che la vena liquida è vibrante. Egli ammette che così sia basandosi sopra un ragionamento fisico e cioè sulla considerazione che i liquidi debbano mettersi in vibrazione meno facilmente delle pareti del vaso, essendo questi presso a poco incompressibili, mentre le pareti sono compressibili e elastiche.

Non basta poi dire che le vibrazioni sono dovute a una più grande velocità del sangue al di là del restringimento, perchè se tutto il liquido contenuto nel tubo avesse la stessa velocità e circolasse in modo perfettamente continuo, le pareti del tubo sarebbero allora uniformemente distese e non potrebbe risultarne alcuna vibrazione. Bisogna far qui intervenire la nozione necessaria della vena fluida di Chauveau, cioè d'un getto o d'una corrente che fugge attraverso il restringimento, animata d'una velocità molto più grande di quella del liquido che la circonda nel resto del tubo. Bisogna pure far intervenire l'azione particolare del restringimento, ma spiegarla con il fatto ch'esso dà luogo a una vena liquida intermittente.

Avendo dimostrato con delle esperienze che nè la vena fluida nè il liquido che la circonda non sono sufficienti o produrre un soffio, ho dimostrato nello stesso tempo in modo perentorio che il soffio è dovuto alle vibrazioni delle pareti cardiovascolari.

Queste vibrazioni si spiegano facilmente con la nozione d'una vena liquida intermittente, allora soltanto si comprende in modo chiaro come le vibrazioni o il *va e vieni* delle pareti elastiche siano la conseguenza degli urti successivi portati contro le pareti o direttamente dalla vena che vi si rompe o indirettamente dalle onde subentranti, create da questa nel liquido che la circonda.

Nel caso particolare dei soffi cardio-vascolari ho messo infine in evidenza l'azione tutta speciale della *vena che si rompe contro le pareti del cuore o dei vasi* nella genesi diretta dei rumori di soffio.

Marey ha voluto negare al restringimento e alla vena fluida che ne risulta una parte qualsiasi nella produzione del soffio, il quale, secondo il suo parere, sarebbe invece la conseguenza esclusiva d'un rapido cambiamento di pressione. Esso produrrebbe nella corrente liquida delle variazioni periodiche di pressione, alle quali corrisponderebbero delle oscillazioni periodiche delle pareti dei tubi in seguito alla loro elasticità.

Per realizzare però queste variazioni periodiche di pressione, Marey è sempre costretto di comprimere in un punto i tubi elastici e di produrre quindi delle vene liquide.

Il rapido cambiamento di pressione non basta infatti da solo per determinare un soffio. Se ne ha la prova considerando ciò che si verifica normalmente nel cuore. Durante la sistole, a un dato momento, il sangue penetra nell'aorta e nell'arteria polmonare. Questo fatto s'accompagna d'un rapido cambiamento di pressione e i ventricoli versano il loro contenuto nei vasi dove prima la pressione era minore. Ora, il passaggio repentino del sangue non dà mai luogo, nelle condizioni normali, alla formazione d'un soffio. Ciò si spiega facilmente se si considera che allo stato fisiologico l'apertura dell'aorta e dell'arteria polmonare, in seguito al sollevamento delle valve semilunari, corrisponde esattamente al calibro di questi vasi. Ne segue che il sangue passa in modo continuo producendo una distensione relativa delle pareti arteriose, distensione che dura tanto quanto il passaggio del sangue. Mancano quindi le condizioni che permetterebbero delle oscillazioni periodiche nelle pareti dei vasi, Ma se ci troviamo in presenza d'una stenosi reale dell'orificio aortico o d'una stenosi relativa in rapporto con una dilatazione superiore dell'aorta, il restringimento produrrà una vena liquida durante il periodo di scarico ventricolare. Allora, e in queste condizioni soltanto, potranno stabilirsi le oscillazioni periodiche o vibrazioni delle pareti arteriose, create dalla vena liquida intermittente che vi si rompe con scosse successive. Queste vibrazioni si tradurranno all'orecchio mediante un rumore di soffio e alla mano mediante un fremito.

Marey realizza infine un'esperienza la quale dovrebbe dimostrare in modo decisivo l'intervento unico del cambiamento rapido di pressione, senza partecipazione alcuna d'altro fattore, quale il restringimento e la vena liquida.

« Sopra un tubo che rappresenta un'arteria d'uno schema di circolazione, provvisto d'un apparecchio che regola lo scolo del liquido, Marey produce un restringimento mediante una pinzetta di legno, le cui branche possono essere riavvicinate per mezzo di una vite. L'orecchio, applicato sullo stetoscopio che s'adatta alla pinzetta, percepisce un rumore di soffio intermittente, ritmico con le impulsioni del liquido prodotte dalla pompa cardiaca. In queste condizioni se, senza modificare la pressione della pinzetta sul tubo o in altre parole il grado del restringimento, si restringe invece *a valle* l'orificio che regola lo scolo del liquido, subito il rumore di soffio si altera, diventa più debole, più corto e scompare completamente se l'orifizio di scolo è sufficientemente ristretto. Se si aumenta invece l'orificio di scolo, il rumore diventa più forte, più lungo e sarà alla fine continuo e ritmicamente rinforzato ». Marey si crede autorizzato di concludere che « solo le variazioni della pressione *a valle* sono la causa della scomparsa e della presenza del soffio, il restringimento non avendo per conto suo subìto alcuna modificazione ».

È facile convincersi che se l'esperienza è esatta, la stessa cosa non può dirsi dell'interpretazione.

Constatiamo in primo luogo che l'Autore per produrre un soffio è sempre costretto di realizzare un restringimento e di creare così una vena liquida. Nel caso poi in cui si diminuisce lo scolo del liquido restringendo l'orificio, il soffio scompare perchè l'aumento della pressione *a valle* fa equilibrio a un dato momento alla pressione *a monte* del restringimento — l'attività della pompa cardiaca restando la medesima — e la vena fluida trovasi quindi soppressa. Nel caso invece in cui lo scolo del liquido aumenta in seguito all'aumento di diametro dell'orificio, la pressione *a valle* diminuisce in conseguenza e la pressione *a monte* — regolata sempre da una stessa attività della pompa cardiaca — può creare attraverso al restringimento inalterato una vena liquida più efficace, d'onde un soffio più intenso.

Concludendo, la vena fluida si produce sempre, come l'ha mostrato Chauveau, quando un liquido circolando in un tubo sotto una certa pressione passa attraverso un restringimento. Essa è un fattore *necessario ma non unico* nella produzione del soffio, il quale è dovuto *esclusivamente* alle vibrazioni ch'essa provoca direttamente o indirettamente nelle pareti del tubo.

Ciò ammesso, non devesi negare alla pressione una parte del fenomeno, ma il suo intervento si limita all'intervento generale ch'essa mette in opera in ogni fenomeno circolatorio.

***

Dopo avere esposto il meccanismo dei rumori di soffio cardio-vascolari, mi resta a esaminare il loro modo di propagazione nelle differenti malattie delle valvole o degli orifici del cuore.

Chauveau, il quale riteneva che la vena fluida fosse la causa unica del soffio, fu naturalmente condotto ad ammettere che i soffi si propagassero secondo la direzione della corrente. Non v'è dubbio che i liquidi siano degli ottimi conduttori dei suoni e che questi siano trasportati specialmente nel senso della corrente. Ma visto che i soffi cardio-vascolari si producono, come l'ho dimostrato, nelle pareti del cuore e dei vasi, la loro propagazione deve farsi lungo la parete vibrante, nelle due direzioni, nello stesso modo che l'urto prodotto nel mezzo d'un'asta di legno si ascolta tanto all'una che all'altra estremità. Se questo fatto a volte non si conferma nel caso di soffi che accompagnano le malattie del cuore, ciò è dovuto alla presenza d'altre condizioni che saranno in seguito esaminate.

Del resto Chauveau non ha formulato che una legge schematica, egli stesso ammette infatti « che un soffio si propaga lungo i vasi al di là e al di qua del suo luogo d'origine, tanto più lontano più il rumore è intenso, ma sempre a una più grande distanza nella direzione della corrente sanguigna ».

Consideriamo in qual modo si propagano i soffi legati alle differenti lesioni cardiache e consideriamo dapprima il soffio *d'insufficienza mitralica*.

È un fatto ammesso da tutti che nella maggior parte dei casi d'insufficienza mitralica il focolaio massimo d'ascoltazione del soffio si trova in una regione, la

quale corrisponde alla punta del cuore. Ora, secondo la legge di Chauveau, il soffio dovuto alla vena liquida che si forma nell'orecchietta dovrebbe avere la sua sede elettiva alla base, dietro lo sterno e alla parte interna del terzo spazio intercostale sinistro.

Alcuni autori, per spiegare questa contradizione, hanno emesso delle interpretazioni che non mi sembrano accettabili.

Bergeon ha mostrato come si possa produrre un soffio ogniqualvolta un liquido passa d'un tubo più largo in un tubo più stretto alla condizione però che il tubo più largo presenti un *cul-di-sacco* nel luogo in cui si continua con il tubo più stretto. L'autore ammette che il soffio sia dovuto alla compressione delle molecole liquide sulle pareti dei *cul-di-sacco*, compressione la quale, visto l'elasticità dei liquidi, darebbe luogo in seguito a delle onde in senso inverso, retrograde. Queste onde propagherebbero il soffio in una direzione opposta a quella della corrente.

Il meccanismo di questa propagazione mi sembra molto più semplice. Come l'ha mostrato Weber, il soffio si produce anche nel caso in cui il liquido passa d'un tubo più largo e senza *cul-di-sacco* in un tubo più stretto, purchè la velocità del liquido sia sufficiente. Il fenomeno non può in alcun modo sorprenderci, passando il liquido dal tubo più largo nel tubo più stretto in modo discontinuo, intermittente.

Nell'esperienza di Bergeon il soffio si propaga pure in addietro dei *cul-di-sacco* perchè, avendo la sua origine nelle pareti del tubo, alcuna ragione fisica non si oppone a che il soffio si propaghi e in un senso e nell'altro. Quanto ai *remous* o vortici che si formano nei *cul-di-sacco*, questi muoiono, per così dire, sul posto.

Trasportando le sue constatazioni e le sue interpretazioni al soffio d'insufficienza mitralica, Bergeon suppone che il soffio si formi, secondo un identico meccanismo, nei *cul-di-sacco* interposti tra il cono valvolare rigido e le pareti ventricolari e sia trasmesso poi dalle onde retrograde alla punta del cuore.

È facile convincersi della differenza assoluta che esiste tra quanto ha luogo nei *cul-di-sacco* passivi d'un tubo in cui il liquido è sospinto in una sola direzione e quanto ha luogo invece nell'interno del ventricolo sinistro.

Prima di tutto, pure ammettendo che l'insufficienza mitralica s'accompagni sempre d'un cono valvolare rigido, condizione senza dubbio eccessiva, nel ventricolo sinistro, durante il periodo di tempo in cui si produce il soffio, non può esistere che *un solo cul-di-sacco*, l'altro formato dalla grande valva mitralica e dalla parete ventricolare essendo distrutto, almeno durante la fase efficace della sistole, dalla presenza dell'apertura aortica. Risulta quindi evidente che, passando il sangue sotto pressione attraverso questa apertura, nessuna onda retrograda potrà allora aver luogo.

Quanto all'altro *cul-di-sacco*, anche nell'ipotesi che esista, esso sarebbe costituito dalla piccola valva mitralica e dalla parete ventricolare. Potendo la lesione interessare a volte la piccola valva, è chiaro che in molti casi questo preteso *cul-di-sacco* deve essere molto ridotto. Si può infine obiettare a Bergeon che il ventricolo si contrae a livello dei pilastri, della punta e della base, cacciando così il sangue d'ogni dove verso l'uscita. La massa sanguigna non trovasi quindi maggior-

mente compressa nel solo *cul-di-sacco* possibile, essa è invece cacciata da questa stessa regione, come dal resto della cavità ventricolare, verso l'uscita aortica normale e l'uscita mitralica patologica.

Goggia, in un lavoro più recente, prendendo le mosse dalla teoria di Bergeon, va ancora molto più lontano nelle sue conclusioni. Questo autore, secondo che le due valve mitraliche sono lese in modo uniforme o no, suppone che si producano delle correnti retrograde tali che il soffio avrebbe il suo focolaio massimo d'ascoltazione ora alla punta, ora alla regione media dell'area precordiale, ora in addietro verso la regione interscapolare sinistra. Così nel caso in cui le due valve sono uniformemente lese, i *culi-di sacco* essendo presso a poco identici, le correnti retrograde di stessa intensità si dirigeranno verso la punta. Quando la valva posteriore è sopratutto interessata, la corrente che si forma nel *cul-di-sacco* posteriore predomina sulla corrente del *cul-di-sacco* anteriore appena abbozzato, la corrente posteriore si dirigerà quindi verso la parete anteriore del ventricolo nella sua parte media. Inversamente, nel caso in cui la lesione interessa la valva anteriore, la corrente riflessa si dirigerà in addietro e il soffio s'ascolterà specialmente nella regione interscapolare sinistra.

L'autore appoggia la sua teoria con degli schemi i quali sono certo ingegnosi ma peccano un po' di fantasia. Tralasciando altre considerazioni, la riflessione di una corrente non è certo possibile a livello del sedicente *cul-di-sacco* anteriore, inesistente durante almeno la maggior parte della sistole, e cioè in quella fase in cui si manifesta sopratutto il soffio. La possibilità d'una lesione, la quale interessi uniformemente le due valve e l'asserto che i due *cul-di-sacco* che possono risultarne siano presso a poco identici lasciano molto a riflettere, quando si pensi che una delle valve è sempre e di molto più grande dell'altra.

Bradshau recentemente cerca pure di spiegare con un altro meccanismo il fatto che nell'insufficienza mitralica la sede elettiva del soffio si trova alla punta. Secondo questo autore « la vena liquida vibrante si formerebbe all'interno del cono mitralico e le vibrazioni sarebbero trasmesse alle valve dal manicotto sanguigno che la circonda. Le valve, essendo molto sottili, offrirebbero, per così dire, nessuna resistenza alla trasmissione delle vibrazioni che le traverserebbero facilmente propagandosi al sangue, il quale all'interno del ventricolo sinistro circonda il cono valvolare mitralico sino alla fine della sistole. In seguito alla loro riflessione sulle pareti della cavità, tutta la massa sanguigna contenuta nel ventricolo sarebbe messa in vibrazione nel suo insieme e questa vibrazione si ascolterebbe in modo speciale alla punta, perchè in questa località la parete muscolare è più sottile e si applica più da vicino al torace ».

Ho già detto quanto sia ipotetico l'asserto di un cono valvolare rigido costante nell'insufficienza mitralica. Ma pure ammesso ch'esso esista, non è men vero però che la maggior parte della vena si forma all'interno dell'orecchietta sinistra e si spezza contro le sue pareti. L'intervento delle valve mi sembra dunque molto ridotto; in ogni caso esse non si limiterebbero a trasmettere le vibrazioni ma le produrrebbero, secondo il meccanismo da me indicato.

Concludendo, la vena liquida che si forma nell'orecchietta e deve rompersi

pressochè sempre contro una delle sue pareti — salvo forse nei casi di grave astenia miocardica in cui il soffio d'insufficienza mitralica del resto s'attenua o scompare — provoca in queste pareti le vibrazioni che si traducono all'orecchio con un soffio. Se poi noi intendiamo il soffio in modo più netto alla punta, il buon senso ne ha dato da tempo la spiegazione. L'orecchietta sinistra è infatti situata più profondamente dell'apice e non può trasmettere le vibrazioni alla parete toracica, essendo separata da questa da uno strato di tessuto polmonare. Questo tessuto, in condizioni normali, cioè areato, è un cattivo conduttore dei suoni, come lo provano molte esperienze che non è qui il luogo di rammentare. Le vibrazioni si trasmettono invece facilmente dall'orecchietta al ventricolo per continuità di tessuto e sono percettibili alla punta, perchè questa essendo rigida trovasi ancor meglio applicata alla parete toracica. Nel caso in cui il soffio d'insufficienza mitralica è più netto al di sopra e all'interno dell'apice, a livello della regione mesocardica, la spiegazione di questo fatto devesi probabilmente cercare nei rapporti più estesi che un ventricolo sinistro ipertrofico può presentare durante la sistole con la parete toracica corrispondente. Se l'ipotesi poi che la propagazione del soffio verso l'ascella si faccia attraverso le vene polmonari è difficilmente accettabile, si comprende invece più facilmente come il soffio possa diffondersi all'ascella attraverso la quarta e la quinta costa, contro le quali si applica la parte apicale del cuore. Queste coste per la loro direzione dal basso all'alto, dall'avanti in addietro si dirigono verso il cavo ascellare e noi sappiamo come le ossa siano degli eccellenti conduttori dei suoni.

La stessa interpretazione può valere per la propagazione del rumore di soffio al dorso, nella regione interscapolare sinistra. Questo fatto è dovuto con tutta probabilità alle condizioni speciali dell'orecchietta sinistra; questa, più o meno dilatata e ipertrofica nell'insufficienza mitralica, può mettersi meglio in rapporto con la parete posteriore del torace. È logico pure domandarsi se, nei casi in cui il soffio presenta una grande intensità, la vena liquida non si spezzi allora sulla parete auricolare contigua alla parete toracica.

Il soffio d'insufficienza mitralica può avere infine un focolaio di maggiore percezione a livello del secondo spazio intercostale sinistro, focolaio il quale non è forse così raro come in generale si crede.

Baccelli ha da lungo tempo giustamente insistito sopra questa localizzazione, legata a una dilatazione notevole dell'atrio sinistro. In queste condizioni l'auricola, la quale già allo stato normale abbraccia in parte il bulbo dell'arteria polmonare, viene a mettersi in più esteso rapporto con questo vaso. Le vibrazioni dell'orecchietta si propagano allora facilmente all'arteria polmonare e la sua posizione più superficiale permette all'orecchio applicato sul torace di percepire un soffio distinto.

Naunyn ha pure segnalato la regione del secondo spazio intercostale sinistro come un focolaio a volte massimo d'ascoltazione del soffio d'insufficienza e dà la medesima spiegazione, indicata già in precedenza da Baccelli.

Questa localizzazione particolare comporta una deduzione pratica, la quale deve essere tenuta sempre presente, se si vogliano evitare errori diagnostici. Un soffio sistolico specialmente localizzato al secondo spazio intercostale sinistro deve farci

pensare alla possibilità d'un soffio anorganico della base o d'un soffio d'insufficienza mitralica prima d'attribuirlo a una stenosi dell'arteria polmonare. È evidente pure che queste riserve non s'impongono certo quando il soffio s'accompagna a un fremito intenso, a una cianosi manifesta, a una comunicazione interventricolare.

Se consideriamo ora la *stenosi aortica*, in questo caso la vena liquida si forma al di là del restringimento. Essa deve rompersi necessariamente contro le pareti dell'aorta, avendo questo vaso all'inizio una direzione curvilinea e l'orificio non essendo mai esattamente concentrico. Le vibrazioni le quali si producono nell'aorta, si trasmettono facilmente lungo le sue pareti e lungo i vasi che vi nascono e la sede elettiva del soffio si trova nel secondo spazio intercostale destro, essendo l'aorta in questo luogo meglio in rapporto con la parete toracica. Devesi pure ammettere con molta probabilità che la vena liquida si rompa a questo livello, perchè qui l'aorta s'incurva e da ascendente diventa orizzontale.

Se si può convenire che la corrente sanguigna prenda una certa parte nella propagazione del soffio verso i vasi del collo, questo fattore non è esclusivo e non impedisce affatto che in alcuni casi di stenosi aortica il soffio possa trasmettersi nettamente all'apice. Nulla del resto vi si oppone dal punto di vista fisico, il soffio si produce nelle pareti dell'aorta al suo inizio e le vibrazioni si trasmettono al ventricolo e all'apice per continuità di tessuto. La diffusione non si fa certo così bene come lungo le pareti dei vasi del collo, i quali, essendo diramazioni dell'aorta stessa, costituiscono un mezzo più omogeneo; in tutti casi una simile propagazione non necessita in alcun modo l'intervento d'onde retrograde, problematiche, analoghe a quelle invocate da Bergeon nell'insufficienza della mitrale.

Nell'*insufficienza aortica* il rumore di soffio presenta in generale una zona assai diffusa d'ascoltazione; lo si percepisce distinto nel secondo e nel terzo spazio intercostale destro, lungo il margine sinistro dello sterno nel terzo spazio intercostale dello stesso lato sino all'appendice ensiforme, lo si ascolta invece meno bene verso la punta. La vena fluida di rigurgito, la quale nella diastole penetra nel ventricolo sinistro, deve rompersi necessariamente contro una parete ventricolare e se il soffio s'intende meno distinto alla punta, questo fatto contraddittorio è dovuto a delle ragioni multiple.

In primo luogo il soffio si produce durante la diastole, cioè in quel periodo della rivoluzione cardiaca in cui il ventricolo sinistro è quasi completamente ricoperto dal ventricolo destro e in cui la punta del cuore rilasciata, flaccida, non ha più con la parete toracica il contatto intimo della fase sistolica. La base del ventricolo distesa può invece mettersi in rapporto con la parete toracica dietro lo sterno verso il terzo spazio intercostale sinistro, il ventricolo essendo dilatato e ipertrofico. Il soffio sarà quindi facilmente propagato dall'osso sternale.

La presenza del soffio nel secondo spazio intercostale destro si spiega con delle considerazioni analoghe a quelle indicate a proposito della stenosi aortica. In questo luogo l'aorta è più superficiale e siccome essa fa corpo con le pareti ventricolari sinistre il soffio che si produce in queste stesse pareti vi si propaga per continuità di tessuto.

Ma all'infuori di queste localizzazioni più frequenti non è raro, come l'ha mo-

strato per il primo Foster, che il soffio d'insufficienza aortica s'ascolti distintamente e specialmente alla punta.

Rufus Coles e Bond Cecil hanno di recente richiamato l'attenzione sopra la frequenza nell'insufficienza aortica di un soffio diastolico intenso nella regione ascellare.

Questi autori, in una memoria accompagnata da osservazioni accurate, hanno precisato che non si tratta d'un soffio diastolico, il quale dal suo punto massimo d'intensità alla base, si ascolterebbe di meno in meno andando verso l'ascella, ma d'un soffio il quale presenta tre focolai distinti, l'uno alla base, l'altro alla punta e il terzo all'esterno di questa verso il cavo ascellare. Il soffio sarebbe invece appena percettibile in una zona compresa tra la punta e lo sterno. Si possono spiegare questi focolai distinti se si suppone che l'ondata sanguigna retrograda venga a rompersi in una regione corrispondente alla punta o molto vicina. Si capisce allora come il soffio sia intenso alla punta, si propaghi verso l'ascella per la via delle coste e s'ascolti nettamente alla base in seguito ai rapporti più intimi che la base del ventricolo ipertrofico presenta con il torace e specialmente con lo sterno. La zona pressochè silenziosa, compresa tra la punta e la base, si spiega con il fatto che in questa regione, durante le diastole, trovasi sopratutto il ventricolo destro.

La supposizione che l'ondata retrograda venga a rompersi verso la punta trova un appoggio nelle osservazioni *post-mortem* di Foster, il quale ha visto che nei casi in cui il soffio era molto manifesto alla punta, la valva posteriore aortica era sopratutto lesa. Se ci si rappresenta la posizione della valva posteriore in rapporto alle altre e la direzione dell'aorta ascendente in rapporto all'asse del ventricolo, si capirà facilmente come la vena liquida, che si forma attraverso la valva posteriore insufficiente, abbia una tendenza a dirigersi verso la punta e verso la parete anteriore del ventricolo.

Mi sembra superfluo di considerare in modo speciale la sede e la propagazione dei soffi nelle malattie delle valvole e degli orifici del cuore destro. Le considerazioni esposte a proposito dei soffi del cuore sinistro mi dispensano d'una ripetizione noiosa.

Queste sono del resto facilmente applicabili ai soffi presenti nelle malattie molto più rare della metà destra del cuore.

Nella malattia di Roger o comunicazione interventricolare il soffio è dovuto con tutta evidenza alle vibrazioni prodotte nelle pareti del cuore dalla vena liquida, la quale, fuggendo violentemente attraverso l'apertura del setto, si rompe poi contro una di queste pareti.

È chiaro pure che una simile malformazione cardiaca può accompagnarsi di segni clinici manifesti solo nel caso in cui il foro di comunicazione non è troppo grande. Si ha allora un soffio sistolico intenso a sede precipuamente mesocardica, associato a un fremito pure intenso a direzione trasversale. Nel caso invece d'una malformazione considerevole, nella quale il setto non esiste per così dire più, i segni clinici ricordati sono allora assenti, mancando le condizioni fisiche necessarie alla produzione della vena liquida.

***

Prima di chiudere questo lavoro, vorrei cercare di far comprendere, con delle nozioni elementari di fisica, perchè una vena liquida non può vibrare e non può dunque produrre da sola un rumore di soffio.

Il soffio non è che una varietà di suono e questo necessita per prodursi un movimento vibratorio in un corpo determinato. Il movimento vibratorio altro non è che un movimento di *va e vieni* da una parte e dall'altra d'una posizione di equilibrio.

Sono i liquidi capaci di vibrare?

È ben difficile ammettere un tale fenomeno. La vena liquida o il liquido che la circonda potrebbero infatti vibrare se si potesse applicar le proprietà dei corpi solidi o dei corpi gassosi.

I olidi vibrano, sia per una elasticità di tensione, come la corda, sia per la possibilità d'oscillare intorno a un punto fisso, come una lama d'acciaio, sia per delle oscillazioni molecolari in massa, come la campana colpita dal battaglio. Ma in tutti questi casi il movimento pendolare o d'oscillazione può solo realizzarsi mercè la coesione molecolare presentata dai solidi. I corpi liquidi presentano invece una forza di coesione molto limitata, d'onde la proprietà delle loro molecole di scivolare le une sulle altre.

Si dice, è vero, che i liquidi possano per loro stessi produrre un rumore, come il fremito che s'intende quando la pioggia cade sulla superficie dell'acqua d'un bacino, ma in questo caso la gran massa d'acqua ha una tensione elastica di superficie e le goccie di pioggia scoppiano nell'aria.

Savart ha studiato lo scolo delle vene liquide attraverso un orificio e ha accuratamente indicato le deformazioni subìte dalle goccie d' acqua, deformazioni elissoidi e circolari, le quali dànno alla vena la forma d'un cordone a restringimenti e dilatazioni successive.

Lo scolo della vena liquida può dar luogo a un rumore, però nell'esperienza di Savart la vena fluida non si produce in un liquido, ma nell'aria; in tali condizioni la successione regolare delle goccie d'acqua in un punto determinato comunica all'aria delle impulsioni periodiche, eguali, capaci di produrre un suono quando presentino una certa rapidità.

Una vena liquida potrebbe infine produrre un soffio nell'interno d'un liquido se le sue molecole avessero, come quelle dei gas, la proprietà d'essere compressibili e soprattutto espansibili. I gas possono infatti dar luogo facilmente a un suono, basta considerare la vena aerea che sfugge attraverso due labbra e che nell'aria produce un soffio. Ma in questo caso le molecole d'aria compressibili e espansibili sono respinte periodicamente dalla vena aerea, ritornano con forza su loro stesse, creando così, in seguito a una serie di condensazioni e di dilatazioni, le vibrazioni necessarie alla produzione del soffio.

Le molecole liquide presentano invece dei caratteri completamente opposti; la loro compressibilità e la loro espansibilità è praticamente nulla.

Riassumendo dunque, una vena che si produce nell'interno d'una massa liquida nnn è capace di vibrare, perchè il movimento della vena non è un movimento oscillatorio, ma uno spostamento successivo di molecole differenti.

La scossa comunicata dalla vena al liquido che la circonda dà origine a delle onde perpendicolari alla sua direzione, successivamente subentranti le une alle altre, ma non si tratta qui pure d'un movimento oscillatorio, bensì d'un movimento sempre diretto in un senso, e cioè o verso la periferia o verso il centro, quando le onde si sono riflesse sulle pareti del tubo.

Se ho insistito in modo particolare, mediante considerazioni fisiche elementari, sull'impossibilità nella quale si trovano i liquidi di produrre un suono per loro stessi, la ragione sta nel fatto che una tale impossibilità non è accennata nei libri di fisica e d'idrodinamica da me consultati. Forse questa impossibilità è per i fisici così evidente ch'essi non hanno creduto necessario d'insistervi, forse il fatto che si tratta, insomma, d'un fenomeno negativo, non ha richiamato una attenzione speciale.

Se il passaggio d'una vena liquida nell'interno d'un liquido non può produrre un suono, ciò non esclude che i liquidi possano crearne per mezzo d'un corpo solido o d'un corpo gassoso. Ma in questo caso il liquido rappresenta solo la scossa, la vibrazione essendo prodotta o dal corpo solido o dal corpo gassoso.

La teoria della vena liquida è quindi inesatta e incompleta quando pretende di spiegare la formazione del rumore di soffio cardio-vascolare mediante la vibrazione della vena sanguigna medesima.

I fatti esposti mi permettono le conclusioni seguenti:

1° La vena liquida è un fattore *meccanico* nella produzione del soffio cardio-vascolare, il fattore *acustico* è invece rappresentato da un corpo vibrante e cioè dalla parete cardio-vascolare.

2° La vena liquida è costituita da un getto intermittente a *scosse* e il rumore di soffio è la conseguenza degli urti successivi portati contro la parete cardio-vascolare o direttamente dalla vena che vi si rompe (caso più frequente) o indirettamente dalle onde create dal passaggio della vena nel liquido che la circonda.

3° Il rumore di soffio non si propaga in modo esclusivo nella direzione della corrente dove la vena si forma, ma lungo la parete vibrante e nelle due direzioni, con la riserva che la propagazione si farà più facilmente in quella direzione, nella quale le condizioni fisiche sono più favorevoli.

Luglio, 1911.

Dott. CESARE PEZZI
Rue du Faubourg Montmartre 64, Parigi.

BIBLIOGRAFIA.

1. BACCELLI. *Prolegomeni alla patologia del cuore e dell'aorta.* Roma, 1859.
2. BAMBERGER. *Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Herzens.* Virchow's Arch., 1856, Bd. IX.
3. BEAU. *Recherches sur les causes des bruits anormaux des artères.* Arch. génér. de Méd., 1845, vol. VIII.

4. BERGEON. *Cause et mécanisme du bruit de soufle.* Thèse de Paris, 1868.
5. BORGHERINI. *Del decorso dell'onda reflua.* Rivista Veneta di Scienze mediche, 1898.
6. BOUILLAUD. *Traité clinique des maladies du coeur.* Paris, 1835.
7. BRADSHAW. *Sur les causes physiques des souffles cardiaques et en particulier sur la propagation à la pointe du souffle d'insuffisance mitrale.* Arch. d. malad. du coeur, n. 6, 1908.
8. CHAUVEAU. *Expériences physiques propres à expliquer le mécanisme des murmures vasculaires ou bruits de souffle.* Bulletin de l'Acad. imp. de Méd., Paris, 1858, vol. XXIII, p. 1174.
   ID. *Etudes pratiques sur les murmures vasculaires ou bruits de souffle et sur leur valeur sémiologique.* Gazette méd. de Paris, 1858, p. 247, 261, 273, 312, 340, 355, 482, 581, 592, 616.
9. COLBECK. *The mode of production of the presystolic murmur in mitral stenosis.* The Practitioner, 1908, p. 160.
10. FOSTER. Clinical medicine, Filadelfia, 1874.
11. FRIEDREICH. Handbuch der Herzkrankheiten.
12. GOGGIA. *Sulle varie localizzazioni del soffio da insufficienza organica della mitrale.* Gaz. d. Osped. e Clin., n. 80, 1908.
13. LAËNNEC. *Traité de l'auscultation médiate.* Edit. Andral, Tome III, p. 93.
14. MAREY. *La circulation du sang à l'état physiologique et dans les maladies.* Paris, 1881, chap. XL, p. 647-664.
15. NAUNYN. *Ueber den Grund weshalb hin und wieder das systolische Geräusch bei der Mitralinsufficienz am lautesten in der Gegend der Pulmonalklappen zu vernehmen ist.* Berl. klin. Woch., 1868, Bd. V, S. 189.
16. POISEUILLE. *Recherches sur l'écoulement des liquides considéré dans les capillaires vivants.* Comptes-Rendus Acad. des Sciences, 1843.
17. RUFUS COLES e BOUD CECIL. *The axillary diastolic murmur in aortic insufficiency.* John Hopkin's Hosp. Bull., 1908.
18. SAVART. Annales de Phys. et de Chimie. 2ª série, vol. LIII, p. 368, 375, 1833.
19. WEBER. *Physikalische und physiologische Experimente über die Entstehung der Geräusche in den Blutgefässen.* Arch. f. physiol. Heilkunde, 1855, p. 40.

III.

ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO DI MILANO. - CLINICA DELLE MALATTIE PROFESSIONALI
Direttore prof. L. DEVOTO

La diagnosi radiologica del carcinoma gastrico

per il dott. FELICE PERUSSIA,
assistente e capo del Laboratorio radiologico.

Due anni or sono l'Arnsperger, presentando al lettore la sua opera pregevole sulla indagine radiologica degli organi toracici, giustificava i limiti ristretti della sua trattazione coll'affermare l'impossibilità per allora, di giungere ad una sintesi critica nell'altro pur vasto ed interessante campo di ricerca: quello che concerne lo studio radiologico degli organi addominali.

Io non stimerei oggi più giustificata una simile asserzione, almeno per quello che si riferisce allo stomaco; direi anzi che si impone quivi uno sguardo compren-

sivo che percorra il molto già fatto e tratteggi le nuove vie da seguirsi, i nuovi problemi da indagare.

E questo direi ancorchè lo stomaco, per quel che riguarda l'esame coi raggi X, si trovi in condizioni di spiccata inferiorità di fronte agli organi toracici, per essere questi direttamente accessibili all'indagine radiologica, grazie alla ricchezza di contrasti offerta da organi di densità diversa nel campo trasparentissimo del polmone aerato, mentre lo stomaco è per sè stesso inesplorabile nel campo uniformemente grigio dell'addome e solo può rendersi visibile quando vi si introduca qualche sostanza ad alto peso specifico, sospesa in un mestruo omogeneo, in modo che, dagli aspetti svariati che può quest'ultima presentare, si traggano le basi per giudicare di quello.

Io non mi nascondo che simile artificio non vada esente da molte, fondate obbiezioni, che giustificano in parte le critiche severe che recentemente un clinico, lo Stiller, muoveva alla radiologia dello stomaco; ma, per essere essenzialmente pratico, non esito ad affermare l'alto valore dei rilievi che pur solo da un profilo di ombra può un occhio esercitato ritrarre per elevare quell'edificio complesso che fa capo alla diagnosi di una gastropatia.

Certo che non tutto può pretendersi da un metodo di indagine così unilaterale come è la radiologia dello stomaco, ma per quel che riguarda le alterazioni di forma, di volume, di posizione, di tono, di funzione motoria, gli è pur sempre al giorno d'oggi il metodo sovrano.

E poichè ad alterazioni di forma, di volume, a deviazioni dell'attività motrice s'accompagna spesso il carcinoma dello stomaco, ne risulta giustificata la speranza che dall'esame radiologico di questo possano venire svelati quei dati che portino ad una diagnosi sicura del morbo così fiero e così diffuso.

Fin dove tale speranza abbia sinora corrisposto, quali siano i segni radiologici più sicuri del cancro dello stomaco, se sia possibile una diagnosi precoce, un giudizio relativo all'operabilità, una diagnosi differenziale da tumori allo stomaco estranei, ecco i problemi più importanti che meritano di venire vagliati alla stregua dei fatti.

Tecnica. — Brevi parole intorno alla *tecnica,* la quale è ben poco variata da quella che primo nel 1906 l'Holzknecht dettava ed è del resto la tecnica di ogni esame radiologico dello stomaco.

Semplicità di mezzi porta quivi ai maggiori risultati. Si pensi che si ha a che fare con malati piuttosto gravi e l'esame sia rapido senza essere affrettato, e sia vigile l'occhio a sorprendere le deviazioni dalla norma, quasi sempre minime, qualche volta transitorie, fors'anche non più riproducibili se sfuggite ad un primo esame.

La radioscopia venga preferita alla radiografia, la quale in questo caso è per lo più solo un complemento ed un mezzo per fissare e documentare e dimostrare un rilievo subbiettivo. Fin dove è possibile, la radioscopia si eseguisca in piedi, a paziente appoggiato ad una salda per quanto sottile parete di legno, dietro la quale si muova facilmente un tubo con diaframma, sospeso a carrucole, e dinnanzi alla quale penda, pure sospeso a carrucole, uno schermo al platinocianuro di bario.

Questo è il dispositivo più semplice e più utile. Colla mano sinistra si muove il tubo e si diaframma, mentre la destra rimane libera per la palpazione, mai come in questo caso indispensabile.

Per un esame completo si abbia a propria disposizione un trocoscopio, sul quale si farà coricare il paziente per l'indagine in posizione supina, dopo che sia ultimata quella in posizione eretta. A volte sarà pur necessario eseguire una radioscopia a paziente coricato sul fianco e per questo servirà un lettino lungo e stretto che verrà posto subito al davanti della parete di legno, usata per l'esame in piedi.

Si usino tubi piuttosto duri, che conservino a lungo il loro grado di durezza, poichè l'esame è spesso non breve e laborioso — io trovo indicatissimi allo scopo i *Centralröhren*. Del resto l'osservazione verrà di tratto in tratto interrotta, per non sovraccaricare il tubo.

Il paziente verrà esaminato a stomaco vuoto e, per quel che è possibile, ad intestini liberi da masse fecali. Si darà un primo sguardo al torace ed uno sguardo di orientamento all'addome, dopo di che si farà ingerire al paziente qualche sorso di sospensione acquosa di carbonato di bismuto. La mano destra, applicata fortemente in corrispondenza del muscolo retto interno di sinistra, subito sotto l'arco costale, servirà a trattenere il latte di bismuto nel fondo dello stomaco che sarà così pel primo ispezionato, poi, staccata la mano, si seguirà attentamente la via seguìta dal latte di bismuto per fluire al polo caudale: si determinerà la posizione di questo, si sorprenderanno le prime onde peristaltiche e si tenterà con l' « effleurage » di spingere il bismuto in duodeno.

La seconda parte dell'esame, non meno importante, verrà effettuata subito dopo l'ingestione d'un pasto di Rieder, consistente in 400 gm. di semolino al latte cui saranno intimamente commisti 40 gm. di carbonato di bismuto.

Apprezzati la forma, il volume, la posizione dello stomaco, il grado di suo riempimento, la purezza dei suoi contorni, il comportamento delle onde peristaltiche e delle contrazioni dell'antro pilorico, si proverà la sua spostabilità cogli atti respiratori, colla retrazione delle pareti addominali, colla palpazione e si controlleranno con questa i suoi rapporti con possibili tumori palpabili nell'addome.

Dopo tre ore qualche volta, sempre dopo sei ore e nei casi di stasi gastrica anche dopo 24 ore si ripeterà l'esame dello stomaco per seguirne la funzione motoria.

In alcuni casi speciali si otterranno pure dati preziosi dalla gonfiatura dello stomaco e successiva radioscopia: superflui invece ritengo, salvo casi eccezionali, altri esami con boli o capsule di bismuto e coll'introduzione di sonde. Ricordo però a questo proposito, per debito di completezza, come ultimamente sia stato proposto da più parti di esaminare la funzione motoria dello stomaco per mezzo di capsule di glutoide, non digeribili dal succo gastrico, le quali renderebbero inutile la somministrazione del pasto di Rieder (Kaestle-Cohn). Inoltre il Tornay, con queste capsule di diverso calibro, si proporrebbe un vero e proprio sondaggio del piloro.

Questi metodi sono ancora troppo incerti e poco controllati perchè se ne possa dare qui un sicuro giudizio.

Sintomi radiologici del carcinoma gastrico. — Quali sono i segni radiologici che conducono alla diagnosi di carcinoma del ventricolo?

Si possono distinguere dei segni diretti e dei segni indiretti.

Appartiene ai primi la constatazione diretta sullo schermo fluorescente di una ombra che sia espressione di un tumore ascrivibile allo stomaco.

Ai secondi che, dico subito, se pur non così probativi, sono però i più frequenti ed i più utilizzati nella pratica, si possono ascrivere modificazioni di forma e di volume dello stomaco, originate dalla presenza di un tumore; anormale decorso degli ingesti per giungere dal cardias al polo caudale; difetti di riempimento in seguito alla somministrazione del pasto di Rieder; irregolarità dei contorni dello schiagramma, limitazioni nella normale spostabilità dello stomaco e del suo contenuto, anormalità nel comportamento della peristalsi, nel tempo di svuotamento dello stomaco, nella secrezione di acido cloridrico.

Constatazione diretta dell'ombra di un tumore. — La *constatazione diretta dell'ombra* di un tumore gastrico è, benchè possibile, per verità piuttosto rara, così come quella di qualsiasi altro tumore endoaddominale che non sia calcificato e per questo reso più opaco ai raggi X in confronto dei tessuti circostanti. Tuttavia, o per condizioni speciali di eccessiva magrezza del paziente o meglio per contrasto con organi cavi adiacenti meteorici od artificialmente gonfiati, è possibile che si metta in evidenza sullo schermo fluorescente o sulla lastra, l'ombra di un tumore endoaddominale, se non ben definita in tutti i suoi contorni, apprezzabile almeno nei limiti di confine colle zone chiare circostanti. Questo, che a me è riuscito per qualche tumore del rene, del colon, delle ghiandole retroperitoneali, rigonfiando artificialmente il colon o lo stomaco, è stato anche un reperto probativo di carcinoma gastrico in qualche raro caso riferito nella letteratura (Holzknecht e Brauner).

Tuttavia per la giusta valutazione del sintoma bisogna ricordare che un tumore addominale capace di dare un'ombra all'esame radiologico è quasi sempre accessibile alla palpazione, per cui la constatazione coi raggi X ha più che altro valore di conferma: che inoltre molto difficile è spesso l'assegnazione dell'ombra di un neoplasma a questo o a quell'organo dell'addome, potendo ad esempio presentarsi cogli stessi caratteri, in seguito alla gonfiatura dello stomaco, un tumore della piccola curvatura ed un tumore delle ghiandole retroperitoneali.

Forma. Irregolarità dei contorni. Difetti di riempimento. — Per quel che riguarda la *forma* dello stomaco, questa può venire variamente influenzata dalla presenza di un neoplasma gastrico, a seconda del punto in cui si insedia, dell'estensione che prende. Ed alle variazioni di forma sono così strettamente legati altri segni indiretti di carcinoma gastrico quali *l'irregolarità dei contorni* dello schiagramma e i *difetti di riempimento* col pasto al bismuto, da non potere, se non con un artificio di trattazione, considerarli staccatamente.

Nè a me pare il caso, vista anche l'identità del nesso genetico che corre fra la neoformazione e tutti questi sintomi, i quali non sono altro se non l'esponente di grossolane alterazioni della parete gastrica tali da lasciare la loro impronta su quella specie di getto dello stomaco che noi facciamo quando lo riempiamo di bismuto per renderlo accessibile all'indagine radiologica.

Un tumore che infiltri la mucosa gastrica in una di quelle zone che costituiscono i contorni abituali dell'ombra dello stomaco (grande e piccola curvatura) non

permetterà più al contorno di essere netto e lineare, ma lo trasformerà in contorno irregolare, sfumato, a zig-zag.

Ecco un segno molte volte appena accennato, spesso difficile a rilevarsi e pur di indiscutibile valore diagnostico! Tuttavia il sintoma non è nè costante, nè univoco. Non è costante, perchè difetta là dove il tumore, pur infiltrando la parete, rispetti la levigatezza della sua superficie interna, non dando luogo nè a rilevatezze, nè ad anfrattuosità. Non è univoco, poichè lo possono provocare anche tumori estranei allo stomaco pur che gli siano strettamente aderenti e riescano così a deformarne stabilmente il contorno.

Il caso seguente, che qui in breve riassumo, mi pare dimostri con chiarezza queste possibili cause d'errore.

Caso I. — (Protocollo n. 1, del 1911). G... L... di anni 43. Da quattro mesi anoressia, dolori all'epigastrio, progressivo, grave deperimento. All'epigastrio, nella metà sinistra, si palpa un tumore ovoidale, del volume di una grossa noce, duro, a superficie irregolare, dolente, poco spostabile cogli atti respiratori. L'esame del contenuto gastrico dopo il pasto di prova, fa rilevare assenza di HCl libero, presenza di sangue.

Reperto radioscopico. — Stomaco normale per forma, volume, posizione — il pasto di Rieder lo riempie tutto regolarmente sino al fondo, occupato dalla solita bolla di gas — i contorni dello schiagramma netti e lineari dappertutto, si presentano sfumati ed irregolari lungo la grande curvatura nella zona di passaggio fra *pars media* e *pars pylorica*. Quivi si nota l'arresto delle onde peristaltiche, altrove normali. È in corrispondenza di questa zona che è palpabile il tumore sopra descritto, il quale si constata far corpo collo stomaco ed esserne inseparabile Dopo 4 ore lo stomaco non contiene più traccie di bismuto. Diagnosi: Carcinoma della grande curvatura.

Reperto necroscopico. — Cancro della piccola curvatura a sviluppo essenzialmente sottosieroso, sì da non modificare per nulla la superficie interna della parete gastrica. Lungo la grande curvatura (là dove il contorno era apparso irregolare e dove si palpava il tumore) pacchetto di ghiandole, per metastasi cancerigne, aderentissime allo stomaco.

Quando il tumore prenda uno sviluppo tale da far invasione nell'interno dello stomaco, allora il bismuto non può raccogliersi se non nelle parti della cavità lasciate libere dalle formazioni neoplastiche e si assiste così ad un incompleto riempimento dello stomaco, apparendo delle zone chiare frammezzo all'ombra intensa del bismuto, o mostrandosi lo stomaco come amputato di qualche sua parte con una linea di demarcazione frastagliata, sfumata.

Bisogna saper ben distinguere questi difetti di riempimento patologici da quelli che già normalmente possono verificarsi o per un eccesso di tono della muscolatura gastrica, o per la forte pressione esercitata dalle pareti addominali o per la presenza di altre sostanze nello stomaco, non contenenti bismuto, le quali, non mescolandosi subito con questo, oppongono resistenza all'uniforme distendersi della sua ombra.

Per lo più questi difetti di riempimento scompaiono in seguito ad opportuno massaggio dello stomaco che valga a mescolare ed a spingere in ogni parte il suo contenuto; mentre permangono le zone chiare dovute alla presenza di noduli neoplastici nella cavità. Una pressione piatta, esercitata sulla regione dello stomaco, può poi mettere in evidenza un difetto di riempimento, che prima non apparisse, nei casi in cui esistessero piccoli noduli nella faccia anteriore o posteriore dello

stomaco, tali da non occupare se non piccola parte della cavità e da scacciarne il contenuto solo in seguito a compressione reciproca delle due pareti.

Lo stesso segno può manifestarsi però anche nel caso che, a stomaco integro, esista dietro di questo un tumore a superficie nodulare il quale, in seguito a pressione dall'esterno, riesca ad imprimere le sue ineguaglianze sulla parete posteriore del ventricolo, sotto forma appunto di rilevatezze alternate ad anfrattuosità e quindi di chiari e scuri nell'ombra altrimenti normale dello stomaco ripieno di bismuto.

Un caso assai dimostrativo, dove però altri segni differenziali valsero ad evitare un errore, è il seguente:

Caso II. — (Protocollo n. 104. del 1910). P... A... d'anni 49. — Da 6 settimane forti dolori all'epigastrio ed alla regione epicolica sinistra — qualche volta vomito; stipsi ostinata, più volte emissione di feci caprine, commiste a sangue; deperimento grave. Nella regione epicolica sinistra si palpa un tumore del volume di un' arancia, a superficie bernoccoluta, duro, mobilissimo, dolente. Negativo ogni esame del succo gastrico, delle feci, delle orine, del sangue.

Reperto radioscopico. — Stomaco ipotonico, ptosico e discretamente dilatato; in corrispondenza della *pars media,* quando la malata retrae le pareti addominali o si esercita una pressione piatta sull'addome, compaiono nell'ombra dello stomaco dei difetti di riempimento sotto forma di zone chiare, irregolarmente circolari. Quivi la grande curvatura ha un contorno sfumato ed irregolare e colla palpazione si avverte in questo punto distintamente il tumore, che si riesce però a spostare in modo da renderlo del tutto indipendente dallo stomaco. Dopo 24 ore il bismuto occupa tutto il colon trasverso ed il discendente col solito aspetto caratteristico ad eccezione della zona corrispondente alla *flexura coli lienalis* dove il bismuto appare sotto forma di una striscia sottilissima. In corrispondenza di questa zona si palpa il tumore e spostando questo si sposta insieme la striscia sottile di bismuto. Diagnosi: Tumore del colon.

Reperto di operazione. — Tumore del colon, interessante la *flexura coli lienalis.*

Un tumore che sviluppandosi nella regione del corpo, giunga a dividere lo stomaco in due cavità comunicanti solo per uno stretto canale, darà luogo a quella caratteristica alterazione di forma, così ben riconoscibile all' indagine radiologica, che prende il nome di *stomaco a clessidra.* A volte la stenosi provocata dal tumore nella parte media dello stomaco sarà tale da non permettere se non il passaggio delle sostanze liquide, altre volte anche le sostanze di maggiore consistenza riesciranno, sebbene a stento, a varcare l'ostacolo, ma in tutti i casi non sfuggirà all'esame il rilievo di due cavità separate da una strettura corrispondente al tumore. Piuttosto, siccome lo stomaco a clessidra può essere provocato da tante altre cause che non siano di natura neoplastica (ulcera cicatriziale, adesioni perigastritiche, spasmo della muscolare) od estranee allo stomaco (compressione da parte del colon disteso o di un tumore extragastrico), così è necessario tener ben presente per la differenziazione i segni che caratterizzano la formazione maligna.

In questa la zona mediana ristretta è solitamente piuttosto estesa e giace con predilezione in vicinanza della grande curvatura circondata da ogni parte dal tumore, mentre le pareti in prossimità presentano i contorni irregolari, frastagliati. Nel caso di uno stomaco a clessidra secondario ad ulcera, la zona ristretta è molto più circoscritta, giace presso alla piccola curvatura, le pareti sono liscie, e, se una resistenza si palpa, questa si trova di solito a destra del punto di stenosi. (Holzknecht).

Quanto allo stomaco a clessidra spastico, questo è caratterizzato essenzialmente dalla sua variabilità.

Anormale decorso degli ingesti lungo lo stomaco. — Viene ora il momento di parlare di un altro segno molto importante di carcinoma gastrico, quello dell'*anormale decorso degli ingesti* nel percorrere lo stomaco, in quanto si ricongiunge ai sintomi or ora descritti per l'identità della causa che tutti provoca, voglio dire la presenza di una formazione ingombrante nella cavità del ventricolo.

Quando ad un paziente a digiuno si somministri della sospensione di bismuto, si vede questa raccogliersi da prima nel fondo, al limite inferiore della bolla di gas, sotto forma di un triangolo isoscele a vertice in basso, e poi fluire di qui più o meno rapidamente come lunga striscia che termina al polo caudale dove il bismuto va a raccogliersi sotto forma di semiluna colla convessità rivolta al basso. Se nel suo decorso il bismuto trova degli ostacoli, quali potrebbero appunto essere noduli neoplastici sporgenti in cavità, è naturale che la sua linea di deflusso non possa essere più così regolare, ma che, cercandosi una via attraverso gli ostacoli, questa risulti tortuosa, ora stretta, ora più ampia, ora divisa, ora nuovamente confluente, finchè alfine il bismuto riesca a raggiungere il polo caudale, non senza essersi in parte trattenuto qua e là a sedimentare sulle zone più sporgenti o nei recessi della formazione neoplastica.

Questo segno ha davvero molto valore per la diagnosi di carcinoma, è però piuttosto difficile da rilevarsi e non va confuso coll'aspetto che a volte può prendere nel fluire, il latte di bismuto quando segua le pieghe della mucosa afflosciata, in tante striscie parallele, aderendovi spesso per qualche tempo.

Anche tumori estranei allo stomaco, ma adiacenti, possono per compressione influire sul decorso del latte di bismuto variamente deformandolo. Una differenziazione però è possibile, oltre che per esami ulteriori complementari, anche perchè in questo caso la linea di deflusso anzichè tortuosa e divisa, suole essere unica e ricurva, colla concavità rivolta verso il tumore che ne viene per così dire circondato. Ebbi più volte occasione di controllare al tavolo anatomico tale reperto radioscopico e lo trovai sempre corrispondente, per cui mi sembra di dovergli assegnare un certo valore.

Modificazione di volume. — E veniamo ora alle *modificazioni di volume* che può subire uno stomaco colpito da carcinoma.

Può lo stomaco conservare il suo volume normale, può risultare rimpicciolito, può risultare ingrandito assai.

Un rimpicciolimento dello stomaco si può avere anzitutto per un tumore che risieda al cardias e venga così con fatti di stenosi a limitare l'introduzione dei cibi (stomaco grinzo da inanizione). In questi casi la diagnosi radiologica si appoggerà sui dati seguenti facilmente rilevabili: arresto dei cibi contenenti bismuto al di sopra dell'orificio ristretto del cardias, dilatazione dell'ultima porzione dell'esofago, irregolarità del contorno inferiore dell'ombra del bismuto quivi raccoltosi comparsa infine tratto tratto di onde peristaltiche esofagee che hanno per effetto di assottigliare e di innalzare l'ombra del bismuto.

Ma il reperto più interessante di rimpicciolimento dello stomaco in seguito a

neoplasia, reperto che è una vera conquista dei raggi X, perchè difficilmente svelabile dagli altri metodi clinici, si è quello che si ottiene nei casi di *scirro del ventricolo* ad invasione di quasi tutta la parete (stomaco grinzo-carcinomatoso). Qui lo stomaco è ridotto qualche volta persino al volume di un pugno, raccolto quasi tutto nell' ipocondrio sinistro e manifesti sono i segni di infiltrazione delle pareti, quali l' irregolarità dei contorni dell'ombra del bismuto, l'assenza di onde peristaltiche, l' inestensibilità delle pareti in seguito al riempimento, l'impossibilità a spostarvi il contenuto colla palpazione. Coesiste inoltre per lo più insufficienza del piloro, mentre non è raro che il processo di raggrinzamento interessando il cardias, vi provochi sintomi di stenosi.

Se è vero che questo reperto di stomaco grinzo-carcinomatoso non è differenziabile da quello che può dare una semplice gastrite sclerosante (forma però oltrechè molto rara, altrettanto messa in dubbio), gli è pur vero che può essere solo un reperto radiologico, essendo impossibile cogli altri mezzi di indagine di cui dispone la clinica mettere in evidenza l'infiltrazione delle pareti d'uno stomaco come questo rimpicciolito e nascosto per lo più nella cupola diaframmatica. Inoltre nei casi in cui il processo di cirrosi cancerigna colpisca uno stomaco primieramente dilatato ed il rimpicciolimento risulti quindi soltanto relativo, sarà sola l'indagine radiologica quella che farà nascere il dubbio di trovarsi dinnanzi ad uno stomaco grinzo, col far constatare ad esempio in una pluripara, a pareti addominali sfiancate, là dove è costante il reperto di gastroptosi, uno stomaco raggiungente invece a mala pena col polo caudale la linea ombelicale trasversa o mantenentesi ancora più in alto, senza che si trovi giustificazione a ciò in una concomitante ascite od in uno spiccato meteorismo.

Di fronte al quadro dello stomaco grinzo secondariamente a scirro sta il quadro delle *gastrectasia* secondaria a *stenosi neoplastica* del piloro; e se si pensa alla frequenza di tale localizzazione del cancro nello stomaco (50 % dei casi) si comprende facilmente quale importanza assuma la diagnosi radiologica di questa affezione.

I cibi ristagnanti nell'interno dello stomaco vi provocano una progressiva dilatazione, la quale si lascia riconoscere pei seguenti caratteri:

Il polo caudale dello stomaco è assai più basso del normale (a volte giunge sino alla sinfisi pubica), il solito pasto di Rieder, anzichè riempire tutto lo stomaco, si raccoglie solo nel suo terzo inferiore, sotto forma di una grossa semiluna a margine inferiore convesso e superiore orizzontale, non riuscendo il bismuto a raggiungere la piccola curvatura; di più questa semiluna sorpassa trasversalmente la larghezza di tre o quattro dita, quale è quella di uno stomaco normale, e si spinge più del solito verso destra.

Questi segni radiologici di gastrectasia sono comuni tanto alla stenosi maligna quanto a quella benigna per quanto una forte dilatazione sia più frequente nel secondo caso che non nel primo in cui il processo è solito avere una durata minore. Si pensi però anche alla possibilità di un carcinoma sviluppatosi sulla base di una ulcera cicatriziale già stenosante il piloro e si comprenderà come il grado di dilatazione possa essere un segno differenziale di scarso valore.

Ma oltre i dati clinici che aiuteranno qui spesso a porre la diagnosi differen-

ziale, varrà pure dal punto di vista radiologico la presenza o l'assenza di un difetto di riempimento nella *pars pylorica*, un limite di demarcazione sfumato o comunque irregolare fra la porzione ripiena di bismuto ed il difetto di riempimento, un arrestarsi delle onde peristaltiche, ecc.

Si badi a questo che qualche volta in una forte gastrectasia la pars pilorica non è esplorabile, perchè non viene raggiunta dal bismuto raccoltosi nella parte più bassa dello stomaco dilatato.

In questo caso si tenti di riempire la pars pilorica spingendovi con la palpazione il bismuto o, non riuscendo, si faccia stare per un certo tempo il paziente coricato sul fianco destro e lo si riesamini subito dopo, cercando di mantenere colla mano nella *pars pylorica* quel tanto di bismuto che vi si sarà raccolto.

Poichè le modificazioni di volume presentate dallo stomaco carcinomatoso ci hanno portato a parlare della stenosi pilorica, trovo qui acconcio dire ora delle alterazioni della funzione motoria che si osservano nei tumori del ventricolo.

Funzione motoria. – Nel caso di un restringimento del piloro abbiamo appunto le deviazioni più spiccate dalla norma.

Mentre uno stomaco normale si svuota in 3 o 4 ore del pasto di Rieder od al più tardi in 6 ore ed uno stomaco atonico è per lo più vuoto in 7 od 8 ore, raggiungendo solo eccezionalmente (Holzknecht) la durata di 16 ore, va ritenuto come segno sicuro di stenosi pilorica un ritardo del tempo di svuotamento oltre le 24 ore. Questo vale tanto per la stenosi benigna quanto per la maligna, benchè sia più facile nella prima anzichè nella seconda trovare una lunghissima durata del tempo di svuotamento (sino a 96 ore) non raggiungendo per solito la seconda quasi mai un tal grado di gravità, appunto per la malignità del suo decorso che tronca la vita del paziente prima che la muscolatura gastrica entri in iscompenso.

A differenziare poi una insufficienza motoria atonica da una incipiente stenosi pilorica valga il seguente criterio messo in evidenza da Perussia e Markovic. Nel primo caso, facendo giacere il paziente sul fianco destro si avrà un considerevole acceleramento nel tempo di svuotamento in confronto a quello impiegato sul fianco sinistro, nel secondo caso il vantaggio sarà ben poco significante non riuscendosi con quell'artificio a togliere l'impedimento che risiede al piloro, ancorchè questo si trovi allora nel punto più declive dello stomaco e sia quindi meccanicamente favorito il suo svuotamento.

Quando un carcinoma dello stomaco non sia localizzato alla regione pilorica, allora il tempo di svuotamento in seguito ad un pasto di Rieder suole piuttosto essere abbreviato anzichè protratto e questo in causa dell'insufficienza del piloro che si stabilisce per la concomitante acloridria; il piloro cioè diventa insufficiente pel mancato riflesso di chiusura dello sfintere non più eccitato dall'acido cloridrico. Anzi a questo proposito conviene ricordare come l'Haudek non esiti ad affermare l'esistenza di un ostacolo al piloro in uno stomaco achilico anche solo pel fatto di non trovarlo vuoto dopo 6 ore dall'ingestione di un pasto di Rieder, dovendo per un simile stomaco il tempo di svuotamento aggirarsi intorno alle 2-3 ore. A me sembra però l'asserzione un po' azzardata, troppi essendo i fattori della funzione motoria dello stomaco, che possono entrare qui in gioco.

Peristalsi. – Uno di questi fattori è appunto l'attività peristaltica della tonaca muscolare, la quale può in un carcinoma dello stomaco subire importanti modificazioni. E' noto come poco dopo l'ingestione di cibo, tratto tratto appaia lungo la grande curvatura in corrispondenza della *pars media* dello stomaco un rientramento il quale procede a mo' di onda verso il piloro facendosi sempre più profondo finchè giunto quasi al termine dello stomaco, un altro rientramento si forma alla piccola curvatura che approfondendosi si unisce al precedente (*Sphincter antri*) in modo da separare dal resto dello stomaco una piccola sfera la quale si rimpicciolisce sempre più sino a scomparire.

Supposto che lungo la grande curvatura si trovi una zona d'infiltrazione neoplastica che irrigidisca la parete dello stomaco, si comprende come l'onda peristaltica trovi qui un ostacolo al suo progredire Ed ecco un segno importantissimo: l'arresto delle onde peristaltiche in corrispondenza del neoplasma. Se poi la zona colpita è la *pars pylorica* è naturale che dovranno mancare quelle caratteristiche contrazioni dell'antro che portano al distacco di una sferetta di bismuto ed al suo progressivo rimpicciolimento concentrico sino alla completa scomparsa.

L'arresto delle onde peristaltiche in un determinato punto, certe volte anche una semplice sosta momentanea, altre volte un appiattimento locale delle onde, altrove profonde, sono tanti piccoli segni di grande importanza per la diagnosi di infiltrazione della parete gastrica.

Ricordo a questo proposito un caso in cui, soltanto in base ad uno di questi sintomi, si avanzò il sospetto di carcinoma stenosante il piloro, mentre gli altri segni radiologici deponevano piuttosto per una stenosi benigna.

Caso III (Protocollo n. 37, del 1911). — B. E...., d'anni 62. Da sei mesi anoressia, difficili digestioni, dolori all'epigastrio, raramente vomito, grave deperimento. Nessun tumore palpabile all'addome. Segni clinici di stasi gastrica e di dilatazione del ventricolo.

L'esame del contenuto gastrico, dopo il pasto di prova, dà reperto positivo per l'HCl libero, negativo pel sangue.

L'ammalato risentì notevole giovamento dalle lavature gastriche praticategli.

Reperto radioscopico. — Enorme gastrectasia Insufficienza motoria grave, permanendo il bismuto quasi in totalità nello stomaco ancora dopo 24 ore. Il pasto di Rieder si dispone a semiluna nel terzo inferiore dello stomaco, i margini dello schiagramma sono netti, regolari, non esiste nessun difetto di riempimento. Le onde peristaltiche, iniziantisi alla *pars media*, percorrono la grande curvatura sino in corrispondenza del polo caudale dove si arrestano un istante per poi proseguire più lentamente e meno profonde, quasi vermicolari.

Diagnosi. — Stenosi pilorica (da carcinoma ?)

Reperto operativo. — Carcinoma stenosante della *pars pylorica.*

Per solito nella stenosi pilorica le onde peristaltiche assumono una profondità tutta speciale ed è solo negli ultimi stadî che la muscolatura, fattasi stanca ed insufficiente non reagisce più all' ostacolo con una vivace peristalsi, ma lo stomaco gastrectasico si presenta solo percorso da onde scarse ed appena accennate. Tuttavia è questo uno stadio che solo raramente viene raggiunto dalle stenosi maligne e che caratterizza piuttosto quelle inveterate di natura cicatriziale.

Un'altra modificazione della peristalsi che venne dallo Jonas messa in luce nella stenosi del piloro consiste in un invertirsi della direzione delle onde le quali

prendono a decorrere dal piloro verso il cardias. L'*antiperistalsi* si verificherebbe anche nei primissimi stadi di stenosi pilorica quando ancora lo stomaco non è dilatato e si svuota sufficientemente bene, per cui avrebbe valore di sintoma precoce.

Tuttavia dalla comparsa di onde antiperistaltiche non si deve senz'altro concludere per un'alterazione organica del piloro. potendo anche un semplice spasmo pilorico concomitante ad ulcera gastrica provocare lo stesso sintoma (Haudek).

Spostabilità dello stomaco e del suo contenuto. — La normale spostabilità dello stomaco cogli atti respiratori, colla retrazione delle pareti addominali, colla palpazione può venire ostacolata da aderenze perigastritiche che non raramente accompagnano un carcinoma del ventricolo, specialmente se insediatosi sulla base di una ulcera rotonda.

Di più la spostabilità del contenuto in seguito a pressione sullo stomaco può pure essere alterata per infiltrazione della sua parete col seguente meccanismo: Se si preme col polpastrello d'un dito sulla regione dello stomaco ripieno di pappa al bismuto, vi si scaccia da ogni parte il contenuto e si provoca la comparsa di una zona chiara, nell'interno dell'ombra, che corrisponde appunto alla superficie compressa. Se nel punto di compressione la parete è fatta rigida per infiltrazione neoplastica, allora o risulta impossibile ogni spostamento del contenuto gastrico, oppure questo avviene non più sotto forma di una piccola zona chiara corrispondente alla superficie del polpastrello, ma sotto forma di una zona ben più estesa esprimente la superficie del tumore che, a guisa di «pelotte», trasmette la compressione.

Acloridria. — E veniamo infine all'esame radiologico della funzione secretoria dello stomaco, esame che, per la frequenza con cui l'acloridria si accompagna al carcinoma gastrico, può fornire dati importanti per la diagnosi di questo.

Basandosi sul fatto che il connettivo crudo viene nello stomaco digerito soltanto in presenza di acido cloridrico, lo Schwarz ha proposto di somministrare ai pazienti, subito dopo un pasto di prova, una capsula contenente bismuto e pepsina il cui involucro sia formato dalla così detta « Goldschlägerhaut » ossia dalla parte connettivale dell'intestino cieco del bue.

La capsula, finchè integra, si vede alla radioscopia come un'ombra scura, rotonda, a margini netti. Ma quando per l'azione dell'acido cloridrico, l'involucro suo venga disciolto, allora il bismuto si spande e va a raccogliersi al fondo dello stomaco sotto forma di un'ombra più larga, nastriforme o convessa verso il basso e più sfumata di prima. Se il tasso di acido cloridrico nel succo gastrico è normale, la capsula è disciolta dopo circa due ore e mezza, se vi è ipercloridria dopo due ore, se ipocloridria dopo quattro-quattro ore e mezza, se acloridria la capsula rimane immutata ancora dopo cinque ore.

Il metodo per quanto ingegnoso non ha trovato larga applicazione nella pratica, in cui si preferisce fin dove è possibile l'esame chimico funzionale dello stomaco per mezzo della sonda.

Ma dove l'introduzione di questa sia controindicata, converrà ricorrere al metodo dello Schwarz badando a che l'ammalato giaccia durante il tempo della prova sul fianco sinistro per evitare la possibile uscita precoce della capsula attraverso il piloro nell'intestino.

Un altro reperto radiologico che può avvalorare il sospetto di acloridria è stato recentemente lumeggiato dallo Schlesinger. È noto come in seguito alla somministrazione di un pasto di Rieder lo schiagramma dello stomaco appaia formato da un'ombra nera inferiore data dal bismuto e da una zona chiara superiore, data dall'aria contenuta nel fondo dello stomaco, e come spesso si interponga fra queste due una terza zona, d'intensità minore di quella del bismuto, la quale secondo lo Schlesinger sarebbe dovuta al succo gastrico secreto e si formerebbe quindi rapidamente ed in quantità nell'ipersecrezione, mentre mancherebbe nell'acloridria. Il fatto merita ulteriori conferme; ad ogni modo per usufruirne bisognerà mettersi al riparo dalle non poche cause d'errore, somministrando il semolino a stomaco sicuramente vuoto ed evitando pure che il bismuto sedimenti da un menstruo troppo fluido.

Diagnosi differenziale fra cancro ed altri tumori dello stomaco. — Detto così dei segni più importanti che consentono la diagnosi radiologica del carcinoma dello stomaco, vien fatto di chiedere se siano tali sintomi specifici della neoplasia cancerigna o non valgano anche per qualsiasi altro tumore dello stomaco, sarcoma, gomma, tubercolo, fibroma.

Qui bisogna confessare che l'indagine radiologica non è sinora in grado di compiere una così fina diagnosi differenziale. Invero il carcinoma è, di fronte a questi tumori, di frequenza ben maggiore: tuttavia non va ritenuto trascurabile il problema quando si consideri che il sarcoma non è poi tanto raro come si è soliti a pensare (Monti) e che una diagnosi di gomma può, dal punto di vista terapeutico, assumere un'importanza enorme. Per cui, data anche la scarsità di altri criterî differenziali, è da augurarsi che i raggi X abbiano anche qui a portare il loro contributo.

Tumori dello stomaco ed extragastrici. — Un problema di alto interesse pratico che si affaccia spesso al clinico si è quello della differenziazione fra tumori dello stomaco ed extragastrici. Qui i raggi X sono ben spesso in grado di fornire un aiuto prezioso.

Supposto che si palpi un tumore nell'addome, se alla radioscopia si vedrà l'ombra dello stomaco perfettamente estranea al tumore e normale, si potrà senza altro escludere che il tumore allo stomaco appartenga. Ancora, se il tumore si trova nel campo dello stomaco, ma si lascia da questo separare con la palpazione e scompare per giunta così un difetto di riempimento che prima esisteva, si può allora nuovamente concludere per l'indipendenza del tumore dallo stomaco.

Se invece il tumore si trova proprio là dove nell'ombra dello stomaco esistono le alterazioni caratteristiche per una formazione ingombrante e la palpazione non riesce a separarlo e per giunta la sua forma, il suo volume, la sua mobilità coincidono coi caratteri rilevabili alla radioscopia, allora si è portati a pensare che il tumore appartenga veramente allo stomaco.

Non sono rari però i casi in cui, non ostante tutti questi caratteri, si tratta invece ancora di un tumore extragastrico che allo stomaco è così intimamente aderente da far corpo con quello.

Rimando, come ad esempio dimostrativo, a quel caso già riferito (Caso 1) in cui delle ghiandole metastaticamente cancerigne, strettamente adese alla grande curvatura, riuscirono a simularmi in tutto e per tutto una infiltrazione neoplastica

della mucosa gastrica. Qui la diagnosi differenziale dal punto di vista radiologico è, oserei dire, impossibile.

In tutti i modi è questo campo della differenziazione fra tumori dello stomaco ed extragastrici uno dei più fecondi della radiologia del ventricolo. A mo' di esempio voglio qui ricordare un caso di linfosarcoma delle ghiandole retroperitoneali in cui clinicamente si aveva molta ragione di dubitare di un cancro dello stomaco ed in cui l'esame radioscopico mi permise non solo di escludere l'attinenza del tumore allo stomaco, ma di stabilire in modo preciso i rapporti di quest'organo rispetto al tumore.

Caso IV (Protocollo n. 133, del 1910). — G. E..., di anni 44. Da sei mesi accusa forti dolori all'epigastrio, disappetenza, forte dimagramento. All'epigastrio si palpa un tumore duro, bernoccoluto, mobile, sebbene scarsamente, cogli atti respiratori, dolente.

Dopo il pasto di prova, v'è assenza di HCl libero nel contenuto gastrico.

Negli ultimi tempi della malattia (e dopo l'esame radioscopico) il tumore prese un enorme sviluppo e si formò un'ascite pseudochilosa.

Reperto radioscopico. — Introdotto a digiuno qualche sorso di sospensione di bismuto, si vede questo fluire nello stomaco sotto forma di una striscia semicircolare, concava a destra, che abbraccia il tumore. Il pasto di bismuto riempie totalmente lo stomaco che appare piuttosto piccolo, a margini regolari, ricacciato a sinistra dal tumore il quale in parte lo ricopre in corrispondenza del fondo. Peristalsi, spostabilità normali. Rapido deflusso del bismuto in duodeno. Dopo 3 ore lo stomaco è vuoto.

Diagnosi. — Tumore extragastrico. *Incontinentia pylori.*

Reperto necroscopico. — Enorme linfosarcoma delle ghiandole retroperitoneali. Lo stomaco è spostato a sinistra, in parte ricoperto dal tumore nella regione del fondo, sovrapposto invece a quello nella *pars pylorica* la quale strettamente vi aderisce, il piloro è insufficiente perchè reso rigido dalla forte aderenza della sua parte posteriore al neoplasma.

Giudizio relativo all'operabilità. — È possibile, in seguito ad un esame radioscopico di un tumore gastrico, dare un giudizio relativo alla sua operabilità ?

L'Haudeck e l'Holzknecht che si sono occupati dell'argomento, disponendo di un ricchissimo materiale, sono giunti in proposito alle seguenti conclusioni: In linea generale sono inoperabili, per la diffusione del processo a tutto l'organo e per la loro situazione molto in alto nella cupola diaframmatica, le forme di scirro del ventricolo che dànno il quadro radiologico del piccolo stomaco grinzo, con forma di cono capovolto.

Sono operabili invece le forme di carcinoma fungoso midollare del ventricolo che, pur raggiungendo un certo volume, conservano allo stomaco la sua forma ad uncino, perchè mostrano così di non aver tendenza al raggrinzamento e di lasciare rispettata una certa porzione dell'organo, tenendosi da questa abbastanza bene delimitati.

Però anche in questi casi vi sono dei criterî radiologici che possono parlare contro l'operabilità e sono le possibili aderenze perigastritiche dimostrabili colla alterata spostabilità e sono ancora le eventuali metastasi pleuriche o polmonari che raramente sfuggono all'indagine radiologica.

Valutazione del metodo radiologico nei riguardi del carcinoma gastrico. — Noi abbiamo così passato in rassegna quanto di più fondato e sicuro si conosca sino ad oggi intorno al problema della diagnosi radiologica del cancro dello stomaco ed ab-

biamo volta per volta cercato di valutare obbiettivamente il valore di ogni sintomo.

È possibile ora dare un giudizio complessivo intorno all'importanza del metodo e stabilire anche, ciò che è di supremo interesse per la pratica, qual posto gli spetti al fianco degli altri metodi clinici, specialmente per quel che riguarda la diagnosi precoce del cancro?

Se s'interrogano gli autori, si trovano in proposito dei giudizi ben disparati, poichè anche qui come sempre, accanto agli entusiasti che esagerano la portata del metodo, vi sono poi gli scettici che ingiustamente vorrebbero diminuirla.

Tuttavia, allo stato attuale delle nostre conoscenze, sembra a me di poter giungere alle seguenti conclusioni:

1° Una vera e propria *diagnosi precoce* del cancro dello stomaco per mezzo dei raggi X è quasi sempre impossibile.

2° Laddove gli altri metodi clinici giustifichino il sospetto di carcinoma e pur manchi il reperto più importante della palpazione, l'indagine radiologica può stabilire spesso con certezza la diagnosi; questo vale in modo specialissimo per le forme di scirro del ventricolo.

3° A diagnosi clinica già posta, l'indagine radiologica, oltrechè avere un valore di conferma, serve pure per stabilire la sede precisa e l'estensione del processo neoplastico; in tal modo è anche possibile che l'esame coi raggi X informi intorno all'operabilità di un tumore. Non è escluso però il caso che un tumore possa venire diagnosticato clinicamente ed il reperto radiologico sia affatto negativo.

4° Infine, in molti casi di difficile diagnosi differenziale fra tumore gastrico ed extragastrico, può l'indagine radiologica, escludere la pertinenza del tumore allo stomaco, ed informare precisamente dei rapporti di quest'organo colla neoplasia in questione.

BIBLIOGRAFIA.

ALBERS-SCHONBERG. *Die Unt. des Magens u. Darm. mit d. Wismut. Meth.* Med. Klin., 1908, n. 45.

BRAUNER. *Ein Kasuist. Beitrag zur rad. Frühdiagn. des Magencarc.* Arch. f. phys. Med.. vol. I, n. 1.

COHN. *Zur Unters des Magens mit Wismutkapseln.* Berl. Klin. Woch., 1910, n. 39.

DESTAT. *Radioscopie et tumeurs de l'estomac.* Lion méd., vol. 98.

FAULHABER. *Die Röntgenunt. des Magens.* Arch. f. phys. Med., 1908-1909, n. 3-4.

FAULHABER. *Die Bedeutung der Röntgenuntersuchung für die Diagnose des Magencarcinoms.* Deut. Arch. f. klin. Med., 1910, n. 1-2.

GROEDELER. *Atlas u. Grundriss der Röntgendiagn.* Monaco, 1909.

GOLDAMMER. *Die röntg. Diagn. der Erkr. des Magendarmkanals.* Amburgo, 1907.

HAUDEK. *Ueber die rad. Kriterien der Pylorusstenose.* Wien. med. Woch., 1910, n. 36.

HAUDEK. *Rad. Beitr. zur Diagn. des Ulcus und Carc. ventr.* Münch. med. Wochensch., 1911. n. 8.

HOLZKNECHT. *Ueber die rad. Unters. des Magens.* Berl. klin. Woch., 1906, n. 5.

HOLZKNECHT. *Derzeit. Stand der röntg. Diagn. der Magentumoren.* Verhand. d. D. Röng. Ges., vol. III.

HOLZKNECHT. *Mitteil. a. d. Lab. f. rad. Diagn. u. Ther.* Jena, 1906-1907.

HOLZKNECHT. *Die neuren Fortsch. der Röntgenunt. des Verdauungstrakters.* Berl. klin. Woch., 1911, n. 4.

HOLZKNECHT u. JONAS. *Die Röntgenunt. des Magens u. ihre diagn. Ergebnisse.* Ergebn. d. inn. med., 1909, vol. IV.

HOLZKNECHT u. JONAS. *Die rad. Diagn. der intra- u. extraventr. Tumoren.* Vienna, 1908.
JOLLASSE. *Zur Motilitätsprüfung des Magens durch. Röntg.* Fort. a. d. G. d. Röntg., vol. XI, n. 1.
JOLLASSE. *Ueber die mit der Röntgenunters. des Magens-darmkanals erz. Resultate.* Fort. a. d. Geb. d. Röntg., vol. 16, n. 2.
JONAS. *Ueber die Entwiklungsstadien der Pylorussten. und ihre Klin.-rad. Diagnostik.* Wiener. klin. Woch., 1909, n. 44.
JONAS. *Ueber die phys. und path. Kleinheit des Magens.* Arch. f. Verd.-Kr., 1907, volume XIII.
JONAS. *Ueber Antiper. des Magens.* Deut. med. Woch., 1906, n. 23.
JONAS. *Ueber die rad. Teststellung gewisser Krank. des Magens.* Med. Klin., 1910, n. 22.
KAESTLE. *Versuch einer neuen Meth. zur Prüfung der Verweildauer von Flüss im Magen.* Münch. med. Woch., 1910, n. 35.
PERUSSIA e MARKOVIC. *Il tempo di svuotamento dello stomaco nelle posizioni lat. del corpo.* Gaz. med. it., 1910, n. 13.
RIEDER *Röntgenuntersuchung des Magens und Darmes.* Münch. med. Woch., 1906. n. 3.
SCHMIEDEN-HÄRTEL. *Röntgenunt. chir. Magenkrankheiten.* Berl. klin. Wochensch., 1909, n. 15-16-17.
SCHLESINGER. *Zur Diagnostik der sekretorischen Funktion des Magens mit. d. Röntg.* Deut. med. Woch., 1910, n. 14.
SCHÜTZ. *Ueber Röntg. Befunde bei Magenkarz.* Wien. klin. Woch., 1905, n. 51.
SCHWARZ. *Röntg. Meth. zur Prüfung der Magenfunktion.* Zeit. f. ärztl. Fortb., 1906, n. 12.
SOMMER. *Zur Röntg. Magenanatomie.* Korresp. f. schweiz. Aerzte, 1906, n. 21.
TORNAY. *Beitr. zur Röntgendiagn. der Stenosen des Verdauungstraktes.* Berl. klin. Woch., 1910, n. 29.
ZWEIG. *Irrtümer in der Röntgendiagn. des Magenkarz.* Wien. klin. Rundschau, 1909, n. 47.

IV.

Brefotrofio di Roma

diretto dal dott. FILIPPO PAGLIARI

La reazione di Wassermann sugli esposti. (1)

Dott. MARIO FLAMINI, assistente.

La difficoltà, e più spesso la impossibilità di stabilire con sicurezza la diagnosi clinica di sifilide ereditaria negli esposti, ed in ispecie nei neonati, e l'insieme dei problemi che a tale diagnosi si connettono hanno sempre giustamente preoccupato la direzione medica del Brefotrofio di Roma.

Si può affermare che la grande maggioranza degli eredo luetici non presentino all'atto della nascita manifestazioni evidenti di sifilide. Sono rarissimi, per non dire eccezionali, i casi di neonati che vengono condotti al Brefotrofio con manifestazioni cutanee sicure. È superfluo dimostrare quanto ciò renda difficile il giudicare se il neonato possa essere allevato al seno senza pericolo di contagio.

Fin dall'epoca in cui si incominciarono a divulgare le ricerche sulla sierodiagnosi della sifilide, la direzione del Brefotrofio si preoccupò della opportunità di istituire

(1) Le ricerche qui esposte furono eseguite in questo Brefotrofio per iniziativa del direttore medico Dott. Filippo Pagliari. Egli volle concedere a me il gradito incarico di stenderne la relazione.

delle ricerche in proposito sugli esposti. Come criterio fondamentale si pensò che, per tale studio, sarebbe stato necessario estendere la ricerca sistematicamente a *tutti* i neonati man mano che venivano esposti, e a tutti i bambini che venivano ricondotti al Brefotrofio centrale dalle campagne ove erano stati affidati.

Date le difficoltà che nei primi tempi si incontravano per eseguire la ricerca di Wassermann, e quindi la preoccupazione degli ostacoli che in quell'epoca si sarebbero incontrati per eseguire le esperienze su così vasta scala, si pensò di tentare uno dei sistemi di sierodiagnosi che allora venivano consigliati in sostituzione della Wassermann, e che presentavano minori difficoltà. Fu così che si istituirono delle ricerche con il metodo di Porges-Mayer. In una relazione da me pubblicata (1) esposi i risultati di tali ricerche, e, dall'insieme delle prove eseguite, venni alla conclusione che il metodo di Porges-Mayer ha un valore solo relativo e tale da non poter risolvere il problema della diagnosi della sifilide ereditaria negli esposti.

Ma in seguito, caduto quasi in disuso il metodo di Porges-Mayer, assodato che il metodo di Wassermann è quello che più di ogni altro dà affidamento di esito probativo, resosi più famigliare il metodo stesso in modo da potere essere eseguito anche su vasta scala, specialmente in alcuni laboratori forniti di tutto il necessario, la direzione del Brefotrofio venne nella decisione di provare la ricerca di Wassermann su un notevole numero di esposti, non scegliendo questi a seconda dell'opportunità, ma consigliando la ricerca sistematica su di essi man mano che venivano portati Brefotrofio stesso. Quindi, per un periodo di tempo di circa **3** mesi fu eseguita la W. R. su tutti gli esposti, sia di nuova esposizione che riportati. Le ricerche furono eseguite in due periodi che principalmente occuparono i mesi di agosto, e di novembre e dicembre 1910.

La ricerca fu affidata al prof. Levi della Vida dell'Istituto d'Igiene di Roma, competentissimo in tali esperienze.

Non starò a citare altre ricerche fatte sulla W. R. nella sifilide ereditaria da altri autori. Dirò solo che in genere le reazioni eseguite in casi di eredo-lues furono per lo più fatte su bambini già grandicelli o su ragazzi, e più raramente su poppanti e in ispecie su neonati. Ricerche simili a queste furono eseguite nel Brefotrofio di Milano in un'epoca di poco antecedente alla nostra; tali ricerche però furono fatte seguendo criteri alquanto differenti, poichè gli esposti non furono esaminati sistematicamente man mano che venivano portati nel Brefotrofio, ma furono scelti specialmente fra quelli che per varie ragioni potevano ritenersi o sifilitici sicuri o molto sospetti (2).

Nel citare l'esito delle nostre ricerche credo opportuno riunire i bambini in 3 gruppi, a seconda che essi presentarono sintomi clinici evidenti di sifilide, o sintomi sospetti, oppure che non mostrarono mai manifestazioni cliniche anco semplicemente sospette.

Naturalmente, dato il criterio da noi seguìto, di esaminare cioè tutti gli esposti, il 3° gruppo è il più numeroso.

---

(1) *La diagnosi della sifilide ereditaria nei Brefotrofi.* Policlinico (sezione pratica), anno 1910.

(2) Prof. Ernesto Grassi. *Relazione generale del Brefotrofio generale di Milano per l'anno 1909.*

I.

Bambini sifilitici, clinicamente accertati.

Numero d'ordine	Numero di medaglia	Data di nascita	Età all'epoca della W. R.			Esito della W. R.	Osservazioni cliniche
			anni	mesi	giorni		
1	759	13 novem. 1908	1	10	—	—	Sifilodermi papulosi alle regioni pudende ed inguino-crurali. Curato con calomelano per via orale fin dall'aprile 1910, epoca della comparsa dei sifilodermi.
2	774	15 novem. 1908	1	9	—	—	Atrofia senza manifestazioni cutanee.
			2	1	—	+	Comparsa di bolle di pemfigo sulla faccia. Maschera peribuccale.
3	711	3 ottobre 1909	1	1	4	+	Placche mucose buccali comparse qualche giorno prima della ricerca.
4	513	10 agosto 1910	—	—	8	—	Clinicamente sano.
			—	3	20	+	Riportato dalla campagna con manifestazioni cutanee evidentemente sifilitiche.
5	628	29 ottobre 1910	—	—	3	—	Madre sifilitica. Immaturo. Desquamazione delle mani e dei piedi.
6	632	10 ottobre 1910	—	—	6	—	Clinicamente sano.
			—	1	—	+	Placche mucose labiali da qualche giorno.
7	698	1 novem. 1910	—	—	8	—	Pemfigo sifilitico comparso 3 giorni dopo la W. R.
8	703	23 novem. 1910	—	2	11	+	Placche mucose alle natiche da qualche giorno.
9	750	2 dicem. 1910	—	—	4	—	Clinicamente sano all'atto della W. R. Riportato il 17 marzo 1911 con manifestazioni cutanee evidenti.
10	764	4 dicem. 1910	—	—	10	+	Vasta ulcerazione al palato. Pemfigo mani e piedi.
11	805	23 dicem. 1910	—	—	8	—	Clinicamente sana all'epoca della W. R. All'età di 28 giorni comparvero onichie sifilitiche agli alluci.
12	98	8 febbraio 1911	—	—	7	—	Pemfigo ai piedi.
13	124	14 febbraio 1911	—	—	10	+	Madre sifilitica. Bambino immaturo presentante macchie cutanee.

II.

Bambini clinicamente sospetti.

Numero d'ordine	Numero di medaglia	Data di nascita	Età all'epoca della W. R.			Esito della W. R.	Osservazioni cliniche
			anni	mesi	giorni		
1	455	19 maggio 1904	6	5	—	—	Ulcerazione sospetta al tallone, che guarisce spontaneamente.
2	805	29 novem. 1908	1	10	—	—	Ulcerazioni vulvari sospette.
3	73	30 gennaio 1910	—	10	13	—	Ulcerazione sospetta al pollice sinistro.
4	308	15 maggio 1910	—	5	15	—	Ulcerazione sospetta retro auricolare.
5	331	21 maggio 1910	—	6	14	—	Ragade sospetta al labbro superiore. Morbo ceruleo.
6	390	13 giugno 1910	—	4	27	—	Eruzione cutanea sospetta.
7	444	4 luglio 1910	—	2	9	—	Erosioni buccali sospette.
8	513	10 agosto 1910	—	3	23	—	Dermatite desquamativa. Onichie sospette.
9	563	5 settem. 1910	—	2	—	—	Bolle ai polsi. Certificato materno sospetto.
10	579	13 settem. 1910	—	1	17	—	Erosioni perianali. Macchie ai talloni.
11	677	22 ottobre 1910	—	—	28	—	Onichie lievemente sospette agli alluci.
12	724	11 novem. 1910	—	—	12	+	Onichia al pollice sinistro, comparsa due giorni dopo la W. R.
13	731	15 novem. 1910	—	—	19	—	Onichie sospette alle mani.
14	739	23 novem. 1910	—	—	11	+	Onichie alle mani preesistenti all'epoca della W. R.
15	742	24 novem. 1910	—	—	11	+	Onichie alle mani. Morbo ceruleo.
16	801	18 dicem. 1910	—	—	9	—	Clinicamente sano all'epoca della W. R. Dopo 11 giorni compaiono manifestazioni sospette.
17	65	25 gennaio 1911	—	—	18	—	Onichie alle mani. Coriza.
18	69	24 gennaio 1911	—	—	21	—	Onichia sospetta al pollice destro.
19	55	27 gennaio 1911	—	—	11	—	Perionichie; ulcerazione al labbro superiore.
20	85	5 febbraio 1911	—	—	18	—	Eruzione cutanea sospetta.

Prima di esporre i risultati ottenuti sui bambini clinicamente sani, i quali come ho detto, costituiscono il gruppo più numeroso, credo opportuno per maggior chiarezza riassumere brevemente le considerazioni che da ciascuna di queste due tabelle si possono fare :

Nel 1° gruppo di bambini furono presi in considerazione 13 esposti sicuramente sifilitici, dei quali 3 furono esaminati due volte : una prima volta quando non presentavano manifestazioni sifilitiche, ed una seconda dopo la comparsa di manifestazioni cutanee. Furono così eseguite in complesso 16 W. R. su bambini eredoluetici, e di queste 7 ebbero esito positivo, con una percentuale del 54 %. Notevole è l'osservazione che nei 3 bambini esaminati due volte, la W. R. riescì negativa quando non esistevano manifestazioni luetiche evidenti ; riuscì invece positiva in secondo tempo dopo la comparsa delle manifestazioni.

Raggruppando le reazioni eseguite in base alla esistenza o no di manifestazioni all'atto della ricerca, si può affermare che delle 16 W. R. eseguite 6 furono fatte su bambini senza sintomi evidenti, e queste riescirono tutte negative, 10 furono eseguite su bambini con manifestazioni evidenti e di queste 3 riescirono negative e 7 positive. Raggruppando invece le reazioni a seconda dell'età dei bambini osservati ci sembra degno di nota osservare che su 16 W. R. eseguite, in 8 casi trattavasi di neonati di età inferiore ai 10 giorni, ed in tutti questi, sia che presentassero manifestazioni luetiche (3 casi), o che non presentassero minifestazioni (5 casi), la W. R. fu sempre negativa. Le ricerche invece eseguite su bambini sifilitici più grandicelli (superiori almeno al 10° giorno di età) riescirono tutte positive (7 casi), tranne un caso (bambino n. 1) di un esposto il quale da parecchio tempo faceva cura di calomelano per via orale.

Il 2° gruppo comprende 20 bambini in maggioranza già grandicelli e che tutti avevano almeno superato il 10° giorno di età. Essi presentavano sintomi più o meno notevolmente sospetti.

Di questi bambini solo 3 presentarono la W. R. positiva, con una percentuale del 15 %. Tra essi 18 presentavano manifestazioni preesistenti all'epoca della W. R., e di questi due ebbero reazione positiva e 16 negativa; due invece presentarono manifestazioni solo dopo l'epoca della ricerca e di questi uno ebbe reazione positiva ed uno negativa.

Il 3° gruppo comprende 137 bambini, i quali non presentarono nè all'atto della nascita, nè in seguito manifestazioni anco semplicemente sospette di sifilide, e che furono accompagnati da certificato medico attestante che clinicamente la madre non presentava sintomi di lues. Non cito questi casi per *extenso*, perchè la osservazioni fatte possono riassumersi anche in poche parole. Si tratta in genere di neonati di pochi giorni di vita. Infatti su 137 casi esaminati 86 erano bambini la cui età variava dai 2 ai 10 giorni, 47 avevano dai 10 ai 20 giorni di età, e solo 4 erano di età maggiore a queste. Di tutti questi bambini solo 3 presentarono la W. R. positiva, ed essi appartenevano tutti a quelli compresi nell'età superiore ai 10 giorni. Il 1° di questi tre bambini era un gemello del quale fu esaminato il sangue in 11ª giornata di vita e che poi morì a 17 giorni di età senze presentare sintomi di lues. Notevole è il fatto che il 2° gemello, del quale fu pure esaminato il sangue in 11ª giornata presentò la W. R. negativa. Il 2° caso era un bambino (tuttora vivente) del quale fu esaminato il sangue il 12ª giornata e che ha sempre goduto buona salute. Il 3° caso era un bambino in 11ª giornata di vita, e che morì per enterite 9 giorni dopo.

***

Riassumendo complessivamente tutte le osservazioni fatte, i risultati ottenuti si può dire siano i seguenti:

Furono eseguite 173 W. R. delle quali 16 su bambini sifilitici accertati con la percentuale di reazioni positive del 54 %; 20 su bambini sospetti con una percen-

tuale di reazioni positive del 15 %; e 137 su bambini clinicamente sani con una percentuale di reazioni positive del 2.20 %.

Sopra un totale di 123 W. R. fatte sopra 170 esposti in maniera sistematica man mano che questi venivano portati al Brefotrofio si verificarono 13 reazioni positive, con la percentuale del 7.5 %.

Queste cifre mi sembra possano indurci ad una prima considerazione, che cioè la percentuale delle reazioni positive negli esposti esaminati sia stata alquanto bassa per ciascuno dei tre gruppi. Per i sifilitici accertati giovani od adulti, sia che si tratti di sifilide acquisita o di sifilide ereditaria, vengono in genere citate percentuali molto più elevate che raggiungono fino il 75 o l'80 %. Molto bassa ci sembra pure la percentuale del 15 % verificatasi nei casi dubbi, se si considera il fatto che la maggior parte di essi presentavano sintomi notevolmente sospetti. Infine ci sembra anche bassa la percentuale del 2.20 % verificatasi nei neonati senza manifestazioni sifilitiche. Chi è un po' pratico di un Brefotrofio sa che pur troppo il numero dei bambini apparentemente sani alla nascita e che poi in prosieguo presentano sintomi di lues è più elevato di tale percentuale. D'altra parte a confermare il criterio della scarsezza delle reazioni positive verificatas· nel 3° gruppo relativamente ai sifilitici che forse in esso si trovavano, sta il fatto che 3 casi (citati nel gruppo dei sifilitici) con reazione negativa alla nascita, e clinicamente sani in quell'epoca, presentarono poi in seguito manifestazioni cutanee evidenti.

Però, se da un lato si può affermare che la W. R. negli esposti esaminati sia stata poco probativa, non si può dire che la ricerca sia riuscita praticamente inutile. Infatti basta citare le reazioni positive verificatesi in 3 casi di bambini clinicamente sani, ed in tre di bambini clinicamente sospetti, per convincerci che la ricerca può fornire un aiuto, se non molto valido, pure non trascurabile nell'accertamento della diagnosi di sifilide ereditaria negli esposti.

Tenendo conto del criterio della esistenza o no delle lesioni sifilitiche accertate o sospette all'atto della W. R., si può affermare che quando le manifestazioni sono assenti come regola generale la ricerca ha dato esito negativo. Infatti sopra 173 ricerche 145 furono eseguite su bambini che al momento della ricerca non presentavano manifestazioni luetiche, e di queste solo 4 ebbero esito positivo (2.80 %): invece sopra 28 ricerche eseguite su bambini con manifestazioni sospette o accertate 9 riuscirono positive (32 %) e 19 negative. Questa osservazione, che cioè l'esito positivo della sierodiagnosi corrisponda quasi sempre alla coesistenza di manifestazioni cliniche, viene avvalorato maggiormente dalla osservazione dei casi 2, 4 e 6 (tabella 1ª), i quali in una prima ricerca fatta, quando le manifestazioni erano assenti, presentarono reazione negativa, ed in secondo tempo, dopo la comparsa di manifestazioni sicure, presentarono reazione negativa. Considerazioni del tutto simili a queste furono fatte dal dott. Rocchini nella relazione sulle reazioni di Wassermann eseguite nel Brefotrofio di Milano.

Ma a me sembra che oltre alla esistenza delle manifestazioni luetiche, si debba attribuire nei neonati una notevole importanza anche ad un altro fattore, che deve avere sicuramente influenza sull'esito della W. R.: questo fattore è rappresentato dall'età. Si può affermare che nessun esposto esaminato nei primissimi giorni di

vita abbia presentato una W. R. positiva. Sopra 173 reazioni eseguite, 94 appartenevano a bambini inferiori al 10° giorno di età, e queste riescirono tutte negative, sia che i bambini non presentassero sintomi di lues (92 casi) sia anche che presentassero sintomi (2 casi: nn. 5-12 tab. I). Su bambini superiori a tale età furono eseguite 79 ricerche delle quali 13 riuscirono positive, sia che fossero fatte su bambini con manifestazioni (9 casi), che senza (4 casi); e 66 riescirono negative (di cui 17 fatte su bambini con manifestazioni e 49 senza).

Il fatto che su due bambini di pochissimi giorni di età e con manifestazioni evidenti di lue la ricerca sia stata negativa, ed il fatto che su un totale di 174 ricerche, tutte quelle eseguite su neonati al disotto del 10° giorno di età sieno riuscite negative, fa pensare che negli eredoluetici la ricerca nei primissimi giorni di vita generalmente debba riescire negativa, o che per lo meno la reazione di Wassermann nei neonati sia tanto meno probativa quanto minore è l'età del bambino.

A conclusione di tutte queste osservazioni mi sembra si possa affermare che la reazione di Wassermann, in un Brefotrofio possa, anzi debba eseguirsi quale ausilio non disprezzabile nello stabilire la diagnosi di sifilide ereditaria. La reazione può giovare anche in qualche caso a scoprire una sifilide insospettata: ma su questa affermazione non conviene porre grande affidamento poichè nei neonati, specialmente se essi si trovano nei primi giorni di vita, di rado la reazione riesce positiva qualora non esistano manifestazioni luetiche. Sarebbe forse utile per dare maggior valore probativo alla ricerca, di eseguirla dopo un dato numero di giorni dalla nascita (probabilmente dopo il 10° o il 15° giorno). Questo fatto però costituirebbe un serio inconveniente per un Brefotrofio numeroso, poichè, dovendosi eseguire la ricerca sistematicamente su tutti gli esposti, e ritardandosi per tale regione l'invio in campagna dei neonati, si verrebbe ad inceppare grandemente lo sfollamento del Brefotrofio; e d'altra parte, ritardandosi l'accertamento della diagnosi di sifilide ereditaria, si ovvierebbe con minore prontezza all'inconveniente, non raro a verificarsi, di affidare un eredoluetico ad una nutrice sana per allevarlo.

***

Le osservazioni fatte nel nostro Brefotrofio, le quali collimano abbastanza con quelle eseguite nel Brefotrofio di Milano, possono sembrare in disaccordo con quelle eseguite da alcuni autori pure sui neonati, ma con il sangue raccolto, all'atto della nascita dal cordone placentare. Con questo sistema il risultato della W. R. sembra più probativo, poichè la percentuale delle reazioni positive è stato piuttosto elevato.

Così Calmette, Breton e Couvreur (1), sopra un totale di 103 W. R. eseguite ottennero 16 reazioni positive e 87 negative. In tutti i casi negativi i genitori non presentavano nè dati anamnestici nè sintomi di alcuna sorta che facessero pensare alla infezione luetica. Dei bambini con sierodiagnosi positiva, il 50 % presentarono

(1) *Application pratique de la W. R. au diagnostic de la siphilis chez les nouveau-nés.* Soc. de Biologie, 18 fév. 1911.

prima o poi sintomi di lues, mentre quelli con reazione negativa si mostrarono sempre immuni da sifilide.

Tali risultati sembrano in disaccordo con quelli da noi ottenuti, poichè la percentuale delle reazioni positive da noi riscontrata è stata in complesso molto bassa, e si può dire anzi negativa, nei bambini al di sotto del 9°-10° giorno di età.

Per spiegare la differenza dei risultati ottenuti, bisogna ammettere che la ricerca fatta sul sangue placentare all'atto della nascita debba riuscire più probativa che non quella eseguita sul sangue dei neonati. Si dovrebbe quindi ammettere che il sangue placentare, per il passaggio dal sangue materno, dovesse esser fornito, nel caso di sifilide, di quelle sostanze (non ancora ben conosciute) che sono atte a determinare la reazione di Wassermann positiva. Tali sostanze, che in tal caso esisterebbero anche nel feto all'atto della nascita, dovrebbero poi rapidamente essere eliminate dall'organismo del neonato poco dopo che questo si è reso indipendente dalla madre, in modo che di regola dovrebbero essere scomparse dopo il 2° o 3° giorno di vita (età minima in cui sono stati esaminati i nostri esposti). Solo in seguito, sia dopo la comparsa di manifestazioni sifilitiche, sia anche più raramente senza la comparsa di manifestazioni evidenti, l'organismo del neonato eredoluetico diverrebbe capace di formare, e di fornire al siero del sangue, le sostanze suddette.

Tali deduzioni quantunque sieno basate sulle ricerche da me citate, pure mancano di una dimostrazione sperimentale diretta. Ad ogni modo non sono illogiche, e ci sembrano di tale importanza sia scientifica che pratica da meritare ricerche in proposito.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVIII Roma, ottobre 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Guido Baccelli

Sezione delle malattie tropicali diretta dal prof. Gabbi

Prime ricerche sul ricambio materiale in un caso di Kala-azar

per il dott. FRANCESCO SCORDO, aiuto e libero docente.

L'anemia febbrile da Leishmania (Kala-azar) da poco tempo osservata dal mio maestro Gabbi in Calabria e Sicilia è stata oggetto di vari lavori pregevoli, i quali denotano il vivo interesse che questa forma morbosa ha destato. I focolai endemici osservati dal Gabbi nelle provincie di Messina e di Reggio fanno intravedere quanto questa malattia debba essere diffusa; e già autorevoli ricercatori attestano l'esistenza di altri casi nelle provincie di Catania e di Palermo. (Feletti, Jemma).

Non vi è dubbio che nuovi e numerosi contributi di questa nuova forma morbosa nell'Italia meridionale ci verranno dati da ogni parte, allorchè maggiormente diffusa sarà la conoscenza del quadro nosologico, e resi più facili i mezzi per una sicura diagnosi.

Frattanto non sarà privo di interesse presentare queste prime ricerche sul ricambio materiale, che io ho potuto fare in una ragazza affetta da Kala-azar, della quale riferisco qui sotto in breve la storia clinica.

***

Storia clinica. — I... F..., di anni 11, da Bovalino.

Anamnesi remota. Precedenti ereditarî. — Avo paterno morto in tarda età, pare per *angina pectoris.* Nonna paterna morta di polmonite a circa 50 anni. Nonno materno morto in età piuttosto giovine di malattia imprecisabile. L'ava

materna è vivente è sana, ed ha l'età di 65 anni. Il padre, dell'età di 49 anni, è sano e robusto e fa il contadino. La madre, da cui sono raccolte queste notizie anamnestiche, ha 44 anni e gode ottima salute. Essa ha condotto vita piuttosto strapazzosa. Ebbe 8 gravidanze condotte tutte a termine. Dei figli, 5 maschi e 3 femmine, restano soltanto un maschio e due femmine; 3 sono morti in tenera età per malattie del tubo gastro-intestinale; uno è morto all'età di 13 anni e 5 mesi di meningite; una femmina è morta a 22 anni repentinamente. Il medico chiamato fece diagnosi di rottura della milza. Dei viventi una è la nostra paziente, un'altra ha 19 anni e un terzo ha 8 anni. Anche questi ultimi due non godono buona salute.

Precedenti personali. — La bambina nacque a termine di parto naturale ed ebbe allattamento materno. Da lattante e anche dopo godette ottima salute. A detta della madre fu sempre ben nutrita e di buon colorito. A 5 anni cambiò abitazione e nella nuova dimora ebbe a soffrire ripetutamente di febbri alte con brivido; queste in seguito cessarono e diedero luogo a piccoli rialzi termici, accompagnati da malessere e spossatezza. Nulla si può riferire sulle condizioni della milza. Ritornata dopo un anno alla primitiva dimora, i soliti disturbi si dileguarono e la bambina si riebbe in salute. Fino all'inizio della presente malattia ed anche durante questa, la paziente attese ai piccoli lavori dei campi. Si nutrì sempre deficientemente per qualità e talora anche per quantità, perchè, dice la madre, fu sempre di poco appetito.

Anamnesi prossima. — Circa 9 mesi addietro, senza causa apprezzabile, l'inferma fu colta da malessere, perdita di appetito, forte senso di debolezza e quindi da febbre elevata con leggieri brividi e dolore moderato al quadrante superiore sinistro dell'addome. Il medico ordinò il chinino per bocca ed in seguito fece 5 iniezioni ipodermiche dello stesso medicamento. La febbre si ridusse a pochi decimi e l'inferma potè lasciare il letto; residuarono però il malessere e la facile stancabilità; in seguito si manifestò pallore sempre più crescente e tumore di milza. Continuando questi disturbi, fu fatto nell'agosto un consulto e fu praticata la puntura splenica con resultato positivo per i corpi del Leishman. Dall'agosto fino all'ingresso in Clinica, 28 novembre 1909, le condizioni generali si mantennero presso a poco immutate.

Stato presente. — Ragazza di statura media, rispetto all'età, costituzione scheletrica regolare, con stato della nutrizione deficiente; masse muscolari ridotte e pannicolo adiposo scarso. Colorito della pelle e delle mucose visibili intensamente pallido. Il pallore è di una tinta speciale tendente alla cerea. Il polso al momento dell'esame batte 124 pulsazioni; nella stessa unità di tempo si svolgono 24 atti respiratori. Il polso è piuttosto piccolo, frequente, breve, facilmente compressibile. Il respiro è a tipo costo-addominale.

Capo. — Psiche integra La ragazza è sveglia e non dà segni di malessere e di abbattimento. Non v'è cefalea. Cranio regolarmente conformato; faccia con tratti mimici simmetrici e sinergici. Nulla a carico degli organi di senso specifico. Bocca regolarmente conformata, dentatura sana e completa. Nulla a carico della faringe.

Collo. — Nulla subbiettivamente. All'esame oggettivo si ha di notevole alla palpazione numerose ghiandole alquanto ingorgate, specialmente lungo il bordo posteriore dello sterno-cleido-mastoideo, ed all'ascoltazione dei vasi uno spiccato rumore di trottola.

Torace. — Piuttosto piccolo, di forma regolare, simmetrico Nulla degno di nota tanto subbiettivamente che obbiettivamente da parte dell'apparato respiratorio. All'ispezione del cuore si nota un lieve scuotimento diffuso dell'area cardiaca; non si osserva l'icto della punta. Nulla alla palpazione. Colla percussione si rileva un leggero aumento dei diametri cardiaci. All'ascoltazione si ha il primo tono soffiante su tutti focolai; il soffio non si apprezza lungo le solite linee di propagazione; il secondo tono è rinforzato alla base, specialmente sulla polmonare.

Addome. — L'inferma non si lamenta di alcun disturbo nell'ambito addominale. All'esame obbiettivo esso mostrasi tumido. La metà sinistra è alquanto più spor-

gente della destra, per il grande tumore splenico. Lievemente marcata la rete venosa sottocutanea. Non si palpano ghiandole ingorgate. Nessun segno di raccolta liquida nella cavità peritoneale. Lo stomaco è nei limiti fisiologici. Il fegato ha il limite d'ottusità assolutamente in alto al bordo inferiore della quinta costa sulla mammillare, in basso deborda appena dall'arcata costale. La milza di consistenza dura quasi lignea, ha il polo superiore all'ottava costa sull'ascellare media; il polo inferiore trovasi 3 dita al disotto dell'ombelicale traversa. Il diametro longitudinale misura 20 cm., il traverso circa 13 cm.

Gli *arti*, con masse muscolari deficienti a pannicolo adiposo scarso, non offrono particolarità degne di rilievo. Non vi sono edemi.

Esami speciali.

Esame dell'urina. — Colore giallo ambra — Aspetto quasi limpido — Densità 2021 — Reazione acida — Albumina lievissimo inalbamento — Glucosio assente — Pigmenti biliari assenti — Urobilina assente — Indacano piuttosto abbondante — Urea 15.2 ‰ — Cloruri normali — Fosfati terrosi scarsi — Fosfati alcalini scarsi.

Esame del sangue. — Emoglobina 20 — Globuli rossi 2,500,000 — Globuli bianchi 15,300 — Rapporto 1.163 — Val. glob. 9.50.

Formula leucocitaria. — Linfociti 15 % — Mononucleati medî 12 % — Mononucleati grandi 9 % — Polinucleati neutrofili 58 % — Forme di passaggio 6 %.

Esame delle feci. — Negativo per il sangue e per le uova d'elminti.

***

Decorso in Clinica. — L'inferma durante la sua degenza in Clinica migliorò progressivamente nelle condizioni generali. Il pallore però è rimasto immutato, così pure il tumore splenico. La curva termica oscillò di pochi decimi intorno ai 37°. Non si ebbero mai sudori. Il polso, sempre valido e ritmico, si mantenne frequente (100-110). Il respiro fu sempre pressochè normale.

L'appetito fu discreto. In tutto il periodo di degenza guadagnò in peso kg. 1.800. Durante il periodo d'osservazione guadagnò kg. 0.600.

L'inferma nella quale ho fatto queste ricerche sebbene fosse abbastanza docile e si attenesse alla dieta prescritta, pure fu rigorosamente sorvegliata affinchè non vi fosse alcuna infrazione. Allorchè furono iniziate le ricerche la paziente era già da 3 giorni sottoposta al vitto, che ha tenuto eguale per tutto il periodo di osservazione. Dalla quantità di ciascun alimento veniva tolto un decimo il più omogeneamente possibile col resto della vivanda. L'insieme di tutte queste parti, dopo essere tagliuzzato veniva portato a bagnomaria fino a completa secchezza, e quindi nella stufa a 105° per alcune ore. La quantità di cibo secco da cui si prendevano i campioni per le varie determinazioni era di 2 giorni consecutivi. I campioni erano presi dopo aver ben bene pestato la sostanza secca in un mortaio fino a ridurla il più possibile omogenea.

Appena incominciato il periodo d'osservazione furono somministrati per bocca pochi grammi di carbone vegetale in soluzione gommosa per determinare esattamente il momento della comparsa delle feci appartenenti al periodo di ricerca. Uguale cura si ebbe allorchè si è chiuso il detto periodo, il quale è durato 8 giorni, cioè dall'11 al 18 dicembre 1909. Le feci venivano deligentemente raccolte e, previa aggiunta di piccola quantità d'acido solforico, tenute a bagnomaria fino a secchezza; quindi si mettevano nella stufa a 105° per alcune ore, come si è fatto per il cibo. Dopo pestate e ridotte in polvere omogenea servivano alle varie determinazioni.

Per le urine si raccoglieva la quantità delle 24 ore: esse venivano tenute in luogo fresco e per impedire maggiormente qualsiasi alterazione si aggiungevano pochi centigrammi di timolo. Al mattino, alle 7, cioè prima di prendere cibo o bevanda di sorta, s'invitava la paziente a svuotare la vescica. Un esame attento e ripetutamente condotto sulle urine, prima d'iniziare le ricerche e durante il periodo delle medesime, non ha fatto rilevare presenza di sangue, di pigmenti biliari, di urobilina, nè di altro componente patologico, se si eccettuano tracce di albumina e un

leggero aumento dell'indacano nei giorni che precedettero il periodo d'osservazione. L'eccesso d'indacano scomparve del tutto in breve, l'albumina diminuì sensibilmente fino a non potersi più apprezzare coi comuni esami, ancor prima d'iniziare il periodo d'esperimento.

***

Quanto alle ricerche non mi sono limitato all'azoto ed ai suoi varî gruppi, ai grassi, al fosforo ed allo zolfo, ma ho pure preso in considerazione il calcio ed il magnesio.

Per le varie determinazioni mi son servito dei seguenti metodi.

Per valutare l'azoto tanto degli alimenti come delle feci ho adoperato il metodo del Kjeldhal-Argutinski. Per ottenere il grasso del cibo ho fatto uso dell'estrattore del Soxhlet; anche per estrarre il grasso dalle feci mi son servito dello stesso apparecchio; però le feci nella quantità di 5 grammi, tolti il più omogeneamente possibile dalla massa, venivano prima mescolati ad arena di vetro, ben lavata e sgrassata con etere, in una capsulina di vetro, nella quale si metteva dell'alcool acidulato con acido cloridrico per rendere solubile nell'etere tutto il grasso. Le capsuline dopo essere state tenute a bagnomaria fino alla scomparsa dell'alcool si mettevano per qualche ora nella stufa a 105°. Il tutto triturato in un piccolo mortaio di vetro ed avvolto in carta bibula veniva portato all'estrattore del Soxlhet.

L'anidride fosforica tanto degli alimenti che delle feci fu determinata nel modo seguente: due grammi di sostanza venivano messi in un bicchiere e, dopo aggiunta di una piccola quantità (8-10 cmc.) di acido nitrico puro, si mettevano in bagnomaria, ove si tenevano fino a che non si svolgevano più vapori nitrosi; dopo si raccoglieva il residuo con acqua distillata e si filtrava; il lavaggio del bicchiere e del filtro si ripeteva fino a che il filtrato non dava più reazione acida. A questo filtrato si aggiungeva della soluzione ammonico-magnesiaca fino ad avere evidente reazione alcalina. Si otteneva così un precipitato. Passate 24 ore si filtrava su filtro a ceneri note, avendo cura di lavare ripetutamente con acqua distillata il filtro per portar via le piccole tracce di solfato di magnesio che potevano trovarvisi: calcinando il filtro in crogiolo di platino si otteneva il pirofosfato di magnesio. Per passare da questo all'anidride, conoscendo i due pesi molecolari, basta una semplice proporzione.

Per dosare il cloro nelle feci e nel cibo si carbonizzavano lentamente 5 grammi dell'una e dell'altra sostanza; quindi si portavano in un piccolo mortaio di vetro e dopo aggiunta di acqua distillata bollente si filtrava: sul filtrato, previa acidificazione con acido acetico, si determinava il cloro facendo uso di una soluzione $N/_{10}$ di nitrato d'argento.

Per ottenere il calcio dagli alimenti e dalle feci si prendevano 5 grammi della sostanza e si calcinavano con nitrato di soda e carbonato sodico. Il residuo raccolto e sciolto con acqua fortemente acidulata con acido cloridrico veniva filtrato; al filtrato si aggiungeva ammoniaca per neutralizzare gli acidi capaci di sciogliere l'ossalato di calcio; dopo si aggiungeva tanto acido acetico quanto era sufficiente per avere reazione acida; in ultimo si aggiungeva una soluzione al 10 % di ossalato di ammonio fino ad avere un precipitato biancastro. Dopo 24 ore si filtrava su filtro a ceneri note e si lavava ripetutamento il filtro con acqua distillata fino a che nel filtrato non si aveva più la minima traccia di cloruri. Il filtro seccato e quindi bruciato in crogiolo di platino, detratto il peso delle proprie ceneri, ci dava il valore dell'ossido di calcio in 5 gm. di sostanza.

Il liquido ottenuto dalla suddetta filtrazione ha servito per dosare la magnesia. Esso si concentrava fino ad avere un volume di 100-150 cmc., poscia vi si aggiungeva ammoniaca in eccesso e soluzione satura di fosfato sodico; dopo 12 ore si raccoglieva il precipitato su filtro a ceneri note e si lavava con acqua ammoniacale fino a che l'acqua di lavaggio non conteneva più cloruri; per ultimo calcinando e pesando, detratto il peso delle ceneri del filtro, si aveva il valore del pirofosfato di magnesia.

L'azoto totale delle urine fu determinato collo stesso metodo che fu adoperato per l'azoto degli alimenti e delle feci. L'azoto non precipitabile e quello ureico fu determinato col metodo dello Schöndorf. Per l'acido urico si è adoperato il metodo di Hopkins; per l'ammoniaca quello di Schlösing. Per il solfo totale mi son servito del metodo del Mohr; con quello del Salkowski ho valutato l'acido solforico totale e gli eteri solforici: per differenza si aveva l'acido solforico preformato.

L'anidride fosforica totale fu determinata col metodo del Neubauer, così pure l'acido fosforico legato alle basi alcaline, su filtrato ottenuto dopo aver precipitato con ammoniaca i fosfati alcalino-terrosi.

Il cloro delle urine fu ottenuto col metodo del Mohr. La calce e la magnesia si sono valutate su 100 cmc. di urina filtrata; vi si aggiungeva ammoniaca quindi acido acetico ecc., come si è fatto per il cibo e per le feci.

* * *

Dal riassunto posto in fine al presente lavoro, si ha dunque che il bilancio dell'azoto fu positivo – gm. 41.800 — con una media giornaliera di gm. 5.235; egualmente positivo fu il bilancio del fosforo, con un risparmio totale di gm. 5.331.

Il bilancio dei cloruri, della calce e della magnesia fu pure positivo colle rispettive quantità di gm. 0.322; 9.177 e 0.463. Colle feci si ebbe la perdita percentuale di gm. 14.51 % d'azoto, gm. 21.53 di grassi e gm. 37.79 di anidride fosforica. Colle urine furono eliminati in media, per giorno, gm. 9.298 d'azoto; di questi, il 21.39 % appartiene all'urea, il 3.17 % ai composti amido-acidi, l' 8.57 % all'ammoniaca e l' 11.54 % all'acido urico. Lo zolfo totale fu emesso nella media giornaliera di gm. 2.324. Fra acido solforico combinato e acido solforico preformato vi fu il rapporto medio di gm. 4.737 %; fra zolfo neutro e zolfo totale si ebbe il rapporto di gm. 10.4 %. L'anidride fosforica appartenente ai fosfati alcalini fu il 75.5 %. Il rapporto fra l'anidride fosforica totale e l'azoto totale fu dell'11.542 %.

La media giornaliera dei cloruri eliminati nell'urina fu il 10.625. La calce e la magnesia furono eliminate colla media giornaliera rispettiva di gm. 0.165 e gm. 0.212.

Sebbene si sia qui dinanzi ad un bilancio in generale positivo, pure l'esame dei dati offrirà qualche fatto degno di nota.

Prima di tutto qualche parola sui caratteri fisici dell'urina.

La quantità giornaliera di questa, data l'età della paziente, si mantenne generalmente nei lmiti mormali; solo qualche giorno fu alquanto superiore alla norma. Le oscillazioni termiche non erano tali da portare alterazioni quantitative nella eliminazione dell'orina, nè v'erano nel nostro caso altri fattori che avessero potuto recare delle perturbazioni. Nelle anemie croniche non v'è diminuzione di urina, come da alcuni è stato asserito; ed allorchè si sono stabilite delle ricerche esatte nelle forme più varie ed anche gravi d'anemie croniche, la quantità di urina è risultata uguale ed anche maggiore della normale, giacchè v'e in generale negli stati anemici una tendenza a bere molt'acqua con successiva emissione di molta urina. (V. Noorden). Il nostro caso conferma ancora una volta questi dati. Nulla di anormale nel colore dell'urina essendosi mantenuta sempre di un colore giallo-ambra. Mai fu osservato dicroismo. Anche l'aspetto fu sempre quasi limpido. La densità oscillò pochissimo: 1016, 1017. La reazione fu costantemente acida.

Venendo ai componenti chimici, notiamo che l'azoto eliminato colle urine fu in quantità normale; l'eliminazione ebbe andamento costante, giacchè se si tolgono i giorni 5° e 6°, nei quali si ebbe un sensibile aumento, la quantità ha oscillato fra gli 8 e i 9 grammi.

Quanto ai vari gruppi azotati c'è da osservare innanzi tutto che il rapporto azoturico è appena del 71.3 %, che quindi l'azoto non ureico raggiunge il 29.2 %, cifra presso a poco doppia della normale. Questi dati parlerebbero per una diminuzione dei processi ossidativi. Stando alle asserzioni del Bauer, secondo il quale ogni anemia porta con sè diminuzione dei processi ossidativi del corpo, avremmo già la spiegazione del fatto; ma queste asserzioni furono contraddette dalle ricerche del Finkler e del Lukjanow, anche per quello che riguarda i primi momenti dopo un salasso; alle quali ricerche bisogna aggiungere nel campo sperimentale su animali le numerose esperienze del Gürber, il quale, come gli ultimi due, asserisce di non aver trovato diminuzione alcuna d'ossidazione nell'organismo. Venendo poi alle ricerche condotte su individui ammalati di gravi anemie croniche, troviamo che fin del 1869 Pettenkofer e Voit avevano osservato in un caso grave di leucemia, che nonostante la grande scarsità dei globuli rossi, le combustioni avvenivano quasi come in un soggetto normale tenuto alla stessa dieta.

Anche il Kraus e il Chvostek con esatte misurazioni sul consumo d'ossigeno in numerosi casi di anemia grave — leucemia, anemia perniciosa, clorosi, anemie secondarie — ed il Bohlland e il Geppert, con determinazioni sullo scambio gassoso nella clorosi, nella leucemia ed anemia da anchilostomi, non trovarono difetto nei processi di combustione dell'organismo. L'aumento dell'attività del cuore e del respiro compensano in questi casi il difetto nel sangue degli elementi apportatori d'ossigeno. (Jürgensen).

Ed è appunto a questo aumento di attività che si deve talora l'aumento del consumo di ossigeno notato in alcune ricerche — casi del Bholland e del Geppert — (v. Noorden). Non vanno dimenticati poi altri fattori che tengono a ristabilire l'equilibrio, quali un più forte consumo dell'ossigeno del sangue (Finkler) ed una autoregolazione delle combustioni da parte delle cellule (Pflüger-Voit). Però nonostante che l'ossigeno possa essere apportato alle cellule dell'organismo anemico in quantità normale pei fatti compensativi, come or ora abbiamo detto, avviene che l'impadronirsi dell'ossigeno da parte delle cellule quando questo ha poca tensione nei capillari, induce a poco a poco un'alterazione nel loro ricambio materiale per aumento del lavoro. (v. Hösslin).

A questa deviazione dei processi normali del ricambio da parte del protoplasma cellulare, dobbiamo con ogni probabilità ascrivere il difetto d'ossidazione che talore si riscontra nelle anemie gravi. Però noi non crediamo che nel caso nostro si debba dar molto valore a questo fattore, ma attribuiamo nella maggior parte questo difetto di combustione alle alterate condizioni epatiche; alterazioni le quali sappiamo essere talora imponenti nel Kala-azar, come ebbi anche occasione di osservare al tavolo anatomico, in un caso di decesso in Clinica (degenerazione grassa del fegato).

E che questo difetto di ossidazione debba in massima parte attribuirsi al fegato lo provano i dati dell'ossidazione dello zolfo come meglio vedremo in seguito.

Di fronte alla diminuzione dell'urea troviamo un aumento di ammoniaca, la quale fu emessa colla media giornaliera di gm. 0.958, quantità da considerarsi superiore alla norma, data anche l'età della paziente. Quale spiegazione dobbiamo dare di questo fatto? Dobbiamo ritenere come cagione il vitto? L'introduzione abbondante di carne agisce come l'introduzione di acidi, facendo aumentare l'ammoniaca nelle urine (Coranda, v. Noorden), giacchè dalla scomposizione dell'albumina e dei proteidi si originano acido solforico e acido fosforico (Coranda, Auerbach). Ma la quantità di carne ingerita giornalmente dall'inferma non può dirsi abbondante.

Anche il movimento termico non fu tale da far pensare che vi sia stata diminuzione d'alcalinità del sangue (Pflüger, Zuntz, Senator, Geppert, Minkowski, Jaksch, Kraus, ecc.), per aumento di penetrazione in esso di acidi anorganici che si formano nei tessuti e nel sangue stesso, per la distruzione patologica dell'albumina, senza dire di alcuni acidi organici che non vengono bruciati nel corpo e che si riscontrano in quantità notevole nell'urina dei febbricitanti (acido fenico, acido acetico, acido acetacetico), dal quale reperto si può concludere per un rispettivo aumento patologico nel sangue. L'acido in tal caso fissa nel sangue l'ammoniaca aumentandone l'eliminazione colle urine. (Walter, Coranda, Gätgens, S. Jolin).

È da ritenersi che nel nostro caso questo fattore sia piuttosto la probabile insufficiente funzionalità epatica, come più sopra fu detto, giacchè secondo l'ipotesi dello Schmiedeberg e le classiche ricerche dello Schröder e di von Bunger, è principalmente nel fegato che l'ammoniaca combinandosi nell'anidride carbonica darebbe con eliminazione d'acqua l'urea $[CO^{2} + 2NH^{3} - 2H^{2}O = CO\,(NH^{2})^{2}]$.

L'acido urico eliminato nella quantità media di gm. 0.654 per giorno offre un lieve aumento sulla media normale d'eliminazione, aumento che talora si osserva nelle anemie in generale. (V. Noorden).

Il solfo totale e l'acido solforico totale furono eliminati in quantità pressochè normale; così pure il rapporto del 21 % fra $H^{2}\,SO^{4}$ totale e azoto totale, non differisce molto dal rapporto fisiologico stabilito dallo Zülzer. Il rapporto fra zolfo neutro e zolfo totale non è aumentato; si è ottenuto in media il 15.4 %, cifra che sta fra quelle normali dateci dallo Stadthagen (14 %) e dal Salkowski (16.3 %). Si avrebbe dunque nel nostro caso un rapporto normale delle combinazioni dello zolfo fra loro.

Questi risultati attestano una regolare combustione da parte dei tessuti del corpo (Salkowski, Rudenko, Reale).

Il comportamento dello zolfo, il quale attesta un regolare andamento dei processi ossidativi, e il diminuito rapporto fra azoto ureico e azoto totale, il quale indicherebbe il fatto opposto, mostrano una contraddizione più apparente che reale, giacchè mentre la combustione dello zolfo avviene nei tessuti del corpo, l'urea si forma in gran parte nel fegato e si è già detto a proposito dell'ammoniaca come era da ammettere una difettosa funzionalità epatica. L'eliminazione dell'urea e quella dei solfati decorrono parallelamente (Bencke, Reale); sicchè tanto l'N come il S possono servire da indice del bilancio della materia nell'organismo vivente. « Allorchè quest'equilibrio viene a mancare verosimilmente se ne deve indurre una

alterazione funzionale epatica, perchè è quivi che l'urea si forma nella sua maggior parte ». (Bottazzi).

L'acido solforico combinato fu sempre scarso; ciò significa che non ci furono abnormi processi putrefattivi intestinali.

L'eliminazione dell'anidride fosforica totale per le urine fu scarsa e il rapporto normale del 17-20 % (Zülzer), nei nostro caso scende all'11.5 % circa.

Questo fatto può in parte ascriversi alle non del tutto perfette condizioni dei reni, poichè nei giorni che precedettero il periodo di osservazione vi furono nelle urine, come già si è detto, tracce d'albumina, ed in parte alla fissazione di acido fosforico da parte della calce eliminata piuttosto abbondantemente per la via intestinale.

L'acido fosforico legato alle basi alcaline fu eliminato colla proporzione all'incirca di 3:1 su quello eliminato colle basi alcalino-terrose: rapporto all'incirca normale. La diminuzione dell'anidride fosforica totale e il rapporto di 1:3 fra i fosfati alcalino-terrosi e i fosfati alcalini ci dice già che la calce e la magnesia eliminata per le urine deve essere molto scarsa. Così infatti stanno le cose, avendosi in media per giorno rispettivamente l'eliminazione di gm. 0.165 per la calce e gm. 0.212 per la magnesia.

L'eliminazione dei cloruri non offre nulla degno di rilievo; essa ha seguìto di pari passo l'introduzione di essi cogli alimenti. Nelle anemie croniche con vitto costante non vi è alcuna causa che disturbi il bilancio del cloro (v. Noorden, Stroh, Lipmann, Wulf, Honigmann, Eichhorst, Stiker, ecc.).

Nel nostro caso ci troviamo al disotto del rapporto stabilito dal Poëhl fra urea e cloruri. Secondo lui nei casi normali l'urea sarebbe il doppio dei cloruri. Questo nostro reperto attesta ancora una volta che nella paziente non vi fu distruzione dei tessuti, la quale distruzione avviene generalmente a carico dei muscoli e del grasso, tessuti poveri di cloro (v. Noorden); ove ciò fosse avvenuto la quantità d'urea eliminata sarebbe stata con ogni probabilità più del doppio di quella dei cloruri.

Anche il lieve movimento termico non sembra avere avuto influenza nell'eliminazione del cloro; quest'influenza si ha nelle febbri acute di breve durata (v. Noorden) e non dura oltre i tre giorni come ha osservato il Lehmann.

Quanto all'azoto delle feci osserviamo che la perdita di 1.48 % in media per giorno è alquanto superiore alla norma, ma non in tale quantità da doverne ritenere deficiente l'assorbimento, considerando che parte dell'azoto eliminato con le feci è stato assorbito e poi riversato nell'intestino; pertanto questa parte è da ritenere come un vero prodotto del ricambio materiale (v. Noorden, Reale).

I grassi hanno dato una grossa perdita (21.53 %); però anche qui l'assorbimento è meno cattivo di quello che a prima vista appare, perchè dalla cifra del grasso andrebbero sottratte quelle della colesterina e della lecitina senza dire di componenti di minor valore. È certo però che nonostante la sottrazione di questi valori, la cifra della perdita percentuale resta sempre alta e deve parlarsi di un vero e proprio difettoso assorbimento. Non è improbabile che ci si trovi qui di fronte ad uno di quei casi di anemia nei quali pure essendo normale l'assorbimento

ALIMENTO MELLIN'S

VUOL DIRE

ROBUSTEZZA · VIGORE · ENERGIA · CERVELLO · NERVI · OSSA · FORZA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM

VITTORIO EMANUELE III — Re d'Italia

GUGLIELMO II — Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini

MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

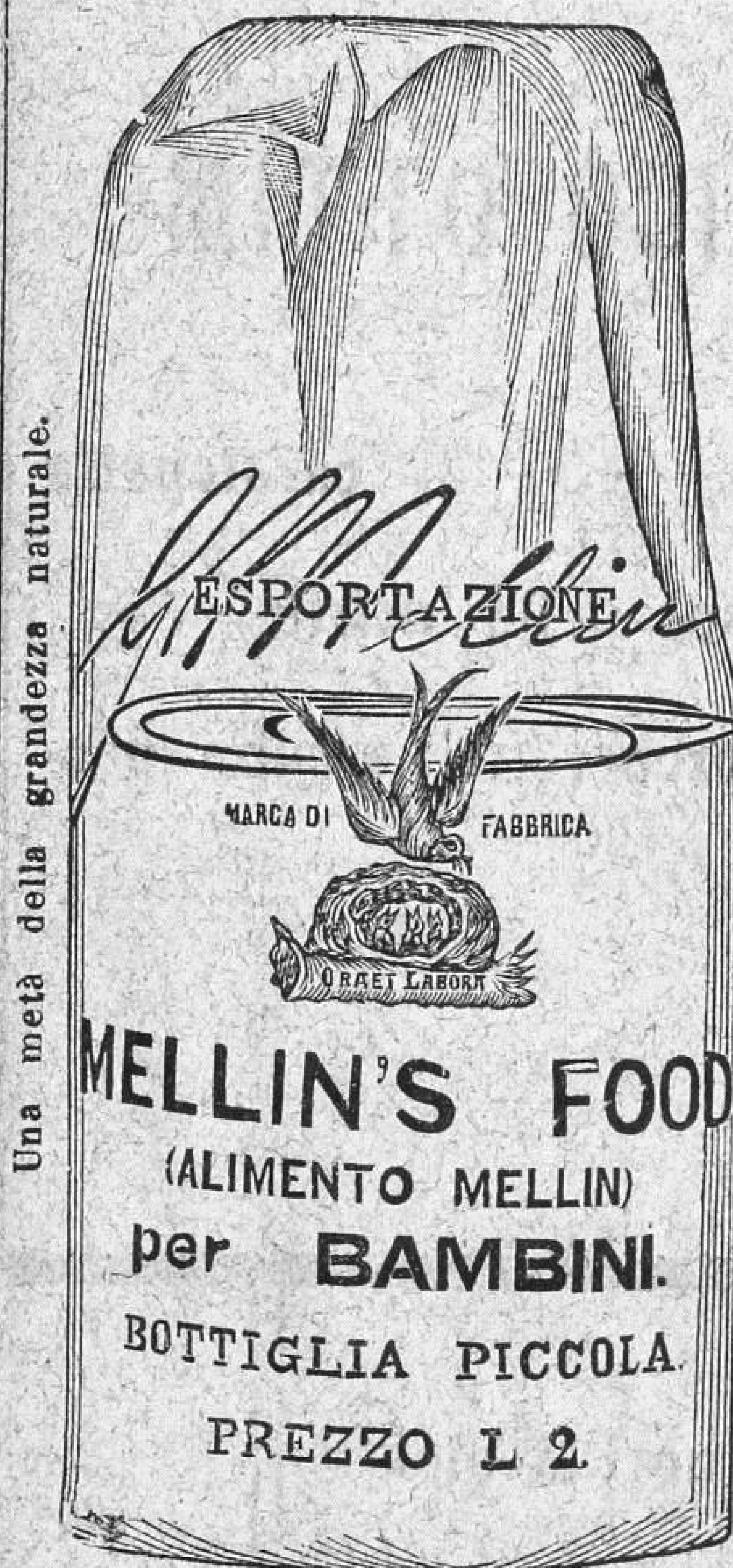
CERTIFICATO ricevuto da S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.

Berlino, 14 aprile 1903.

..... **si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle *LL. MM.* l'Imperatore e l'Imperatrice.**

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD

ALIMENTO CHE E' TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Correggio, 26, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25.** Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

dell'albumina e degli idrati di carbonio è cattivo l'assorbimento dei grassi (v. Noorden). Questo reperto si è pure avuto nella clorosi (Wallerstein). F. Müller ritiene che in questi casi l'anemia arteriosa determini un difettoso funzionamento dell'epitelio intestinale, il quale difettoso funzionamento apporterebbe per primo un cattivo assorbimento del grasso.

Altra ragione non saprei invocare, ove non si voglia anche qui pensare alla deficiente funzionalità epatica.

Scarso fu pure l'assorbimento del fosforo e l'eccessiva perdita del 37.79 % trova solo spiegazione nell'abbondanza del calcio nelle feci. In questo caso però piuttosto che ad un mancato assorbimento per ritenzione di acido fosforico da parte della calce nell'intestino, mi pare più probabile pensare ad un ritorno nel lume intestinale dell'acido fosforico assorbito trascinatovi dalla calce, allorchè questa vi si riversa coi succhi.

Nonostante la forte perdita il bilancio del fosforo si mantenne positivo, data la scarsa eliminazione per le urine.

Quanto al cloro nelle feci esso fu eliminato in quantità piccola; l'assorbimento, come già abbiamo visto, fu ottimo ed il bilancio lievemente positivo.

L'eliminazione della calce è avvenuta per la maggior parte, come d'ordinario, per le feci. Per il suo assorbimento valga quanto abbiamo detto più sopra a proposito dell'assorbimento del fosforo, e cioè che essa si ritrovi nell'intestino dopo essere stata assorbita ed entrata in circolo. Per questo modo di comportarsi della calce sta in favore la comparsa nelle feci della calce proveniente dalla distruzione dei tessuti del corpo nel digiuno — casi di F. Müller e del Munk —. Anche i sali di calcio iniettati per via sottocutanea od endevenosa passano presto e nella loro maggior quantità nell'intestino; con ogni probabilità vi passano attraverso il grosso intestino ed in quantità minore attraverso l' intestino tenue. (C. Voit, Tereg ed Arnold, Forster, Bijgl, Rey, Rudell). E. Voit con ricerche sui cani provò che il calcio viene assorbito dall'intestino tenue ed eliminato nuovamente dal grosso intestino. Secondo le ricerche di Forster negli animali viene assorbito il 60 % della calce introdotta, di questa però solo una piccolissima parte viene eliminata attraverso i reni.

Anche il bilancio della calce è stato lievemente positivo.

L'eliminazione della magnesia nel nostro caso avvenne in quantità molto maggiore colle feci che colle urine, contrariamente a quello che fu osservato da Fr. Müller, cioè che la magnesia si elimina per la maggior parte colle urine e solo in piccola quantità per le feci. Però già prima il Bertram nel 1878 aveva ottenuto resultati del tutto opposti: nei suoi casi il 29-38 % della magnesia ingerita veniva emessa colle urine ed il 62-71 % colle feci. Presso a poco agli stessi resultati è giunto il Renvall nel 1904; senza dire del Blauberg il quale nei lattanti trovò che la magnesia al pari della calce si eliminava principalmente per le feci, 72 % e perfino il 94 %. Nel nostro caso si è avuto il 36-37 % emesso colle urine e il 63-64 % colle feci, cioè a dire che i nostri resultati sono presso a poco eguali a quelli del Bertram e del Renvall. Ciò non toglie che l'assorbimento, il quale anche per la magnesia avviene nell'intestino tenue, possa essere tanto buono, invocando anche per questa sostanza quello che si è detto per il calcio e per il fosforo.

Conclusioni.

Da quanto abbiamo brevemente esposto sull'andamento delle condizioni generali della paziente durante la sua degenza in Clinica e dalle cifre ottenute con la bilancia — la malata ha guadagnato durante tutto il tempo di degenza in Clinica kgm. 1.800 — si scorge chiaramente che la nostra inferma si trovava in un periodo di risparmio organico. I dati delle nostre ricerche rispondono a quanto era da aspettarsi offrendoci un bilancio generalmente positivo. Certamente non può essere questo il quadro abituale in una forma morbosa in cui l'anemia ed il deperimento organico si svolgono con tanta rapidità e con tanta gravezza. Non è azzardato quindi supporre che in determinati periodi il bilancio dell'azoto, del fosforo e delle altre sostanze debba offrire un manifesto *deficit*, qualunque siano le condizioni d'assorbimento.

Noi sappiamo che in altre forme morbose ad andamento cronico progressivo il bilancio azotato, ecc. non sempre è negativo; si hanno da parte dell'organismo non solo dei periodi di sosta, ma anche dei periodi di risparmio. Nulla dunque di strano che questo fenomeno possa avverarsi in un infermo di Kala-azar. D'altra parte è da notare che la nostra inferma da insufficienti o inadatte condizioni di cibo passò ad un vitto piuttosto abbondante e molto nutritivo. Oltre a ciò durante la sua permanenza in Clinica è stata se non a letto in relativo riposo di fronte alle abitudini di vita nel suo paese nativo, ove per quasi tutto il giorno, come abbiamo detto, era occupata in piccoli lavori campestri.

La temperatura oscillò sempre di pochi decimi intorno ai 37° e solo una volta raggiunse i 38° nel giorno del 13 novembre. Sicchè anche da questo lato ci trovavamo in condizioni favorevoli. Tutto considerato, si spiega benissimo il nostro reperto di un bilancio positivo. D'altra parte riuscirebbe difficile pensare ad una costante perdita per quanto piccola di qualsivoglia essenziale elemento in forme morbose di durata piuttosto lunga e talora propriamente lunga.

Data	Giorno di osservazione	ENTRATA						
		Alimenti	Azoto	Grassi	P_2O_5	Cloruri	Ca O	Mg O
			Grammi					
11 dic. 1909	I	Pane... gm 315 Biscotti . » 36 N. 2 uovi $^9/_{10}$ Carne ... » 80 Burro ... » 36 Patate .. » 54 Verdura . » 90 Minestra » 540 Prosciutto 54 Vino .... » 90 Acqua cmc. 700	32.788	92.40	5.581	23.342	1.832	1.204
12 » »	II	Id. Acqua cmc. 750						
13 » »	III	Come sopra tranne la carne Acqua cmc. 780	29.806	89.46	5.325	22.698	1.460	1.318
14 » »	IV	Come il I giorno Acqua cmc. 810						
15 » »	V	Id Acqua cmc. 890	34.282	94.68	5.684	19.188	1.510	1.247
16 » »	VI	Id. Acqua cmc. 925						
17 » »	VII	Id. Acqua cmc. 700	33.946	93.62	5.727	24.570	1.538	1.310
18 » »	VIII	Id. Acqua cmc. 860						

USC

Quantità	Urine					
	Azoto	Solfo totale	P_2O_5 totale	Cloruri	Ca O	Mg O
cmc.	Grammi					
850	8.687	2.043	0.994	9.940	0.148	0.182
10.20	8.711	2.136	0.816	11.758	0.168	0.207
950	8.645	2.054	0.903	9.887	0.154	0.214
10.50	8.697	2.614	1.103	10.941	0.172	0.209
960	10.214	2.503	1.248	8.775	0.161	0.199
11.50	12.397	2.699	1.208	11.115	0.179	0.236
950	8.130	2.206	1.140	9.477	0.163	0.202
1200	8.904	2.337	1.140	13.104	0.178	0.247

ITA

Feci						
Feci secche	Azoto	Grassi	P_2O_5	Cloruri	Ca O	Mg O
Grammi						
93	4.676	26.87	2.584	1.112	1.274	1.25
75	3 570	22.35	1.846	1.053	1.327	0.518
50	2.975	16.57	1.659	0.878	0.970	0.684
61	3.500	13.92	2.345	0.936	1.269	0.589

ASSORBIMENTO				
Azoto	Grassi	P_2O_5	Cloruri	Ca O
Grammi				
28.112	65.53	2.997	22.230	0.558
26.236	67.11	3.479	21.645	0.133
31.307	78.11	4.025	18.310	0.540
30.446	79.70	3.382	23.634	0.269

	BILANCIO				
Mg O	Azoto	P_2O_5	Cloruri	Ca O	Mg O
	Grammi				
0.079	+ 10.714	+ 1.187	+ 0.532	+ 0.242	— 0.310
0.800	+ 8.994	+ 1.473	+ 0.817	— 0.193	+ 0.377
0.563	+ 8.760	+ 1.569	— 1.580	+ 0.200	+ 0.128
0.721	+ 13.412	+ 1.102	+ 1.053	— 0.072	+ 0.272

Azoto urinario.

Giorno di osservazione	Quantità dell'urina in cmc.	Azoto totale	Azoto non precipitabile	Azoto precipitabile	Azoto ureico	Azoto degli amido-acidi	Ammoniaca	Azoto dell'ammoniaca	Acido urico	Azoto dell'acido urico	Rapporto fra N ureico e N totale	Rapporto fra N degli amido-acidi e N totale	Rapporto fra N dell'ammoniaca e N totale	Rapporto fra N dell'acido urico e N totale
I	850	8.687	6.664	2.023	6.188	0.476	0.923	0.760	0.542	0.180	71.23	5.48	8.75	2.07
II	1020	8.711	6.569	2.142	6.000	0.569	1.040	0.856	0.594	0.198	68.89	6.53	9.83	2.27
III	950	8.645	5.852	2.793	5.586	0.266	0.943	0.776	0.632	0.210	64.62	3.08	8.98	2.43
IV	1050	8.967	6.321	2.646	6.174	0.147	1.000	0.823	0.660	0.220	68.85	1.64	9.18	2.45
V	960	10.214	7.526	2.688	7.123	0.403	0.928	0.764	0.674	0.224	69.74	3.84	7.48	2.19
VI	1150	12.397	8.372	4.025	8.211	0.161	1.017	0.837	0.786	0.262	66.23	1.30	6.75	2.11
VII	950	8.130	6.916	1.214	6.783	0.133	0.840	0.692	0.571	0.190	83.43	1.64	8.51	2.34
VIII	1200	8.904	7.056	1.848	6.888	0.168	0.979	0.806	0.776	0.258	77.36	1.89	9.05	2.90

Media del rapporto fra N ureico e N totale . . . . . = 71.29
Id. id. N degli amido-acidi e N totale = 3.175
Id. id. N dell' ammoniaca e N totale = 8.566
Id. id. N dell' acido urico e N totale = 11.542

Solfo urinario.

Giorni di osservazione	Quantità urina	Solfo totale	H_2SO_4 totale	H_2SO_4 preformato	H_2SO_4 combinato	Solfo neutro	Rapporto fra H_2SO_4 combinato e H_2SO_4 preformato	Rapporto fra solfo neutro e solfo totale
	cmc.	Grammi						
I . . .	850	2.043	1 909	1.816	0.093	0.134	5.12	6.56
II . . .	1020	2.136	1.922	1.836	0.086	0.214	4.68	10.02
III . . .	950	2.054	1.886	1.806	0.080	0.168	4.43	8.18
IV . . .	1050	2.614	1 934	1.829	0.105	0.680	5.74	26.02
V . . .	960	2.503	2.039	1.936	0.103	0.464	5.32	18.54
VI . . .	1150	2.699	2.157	2.044	0.113	0 542	5.53	20.08
VII . . .	950	2.206	1.870	1.804	0.066	0.336	3.66	15.23
VIII . . .	1200	2.337	1.903	1.840	0.063	0.434	3.42	18.57

Media del rapporto fra H_2SO_4 combinato e H_2SO_4 preformato = 4.737
» » fra Solfo neutro e Solfo totale . . . . . . = 15.4

Acido fosforico.

Giorni di osservazione	Quantità urina	P_2O_5 totale	P_2O_5 legato alle basi alcaline	P_2O_5 legato alle basi terrose	Rapporto fra P_2O_5 totale e N totale
	cmc.	Grammi			
I	850	0.994	0.714	0.280	11.44
II	1020	0.816	0.612	0.204	9.37
III	950	0.903	0.665	0.238	10.45
IV	1050	1.103	0.893	0.210	12.30
V	960	1.248	0.960	0.288	12.22
VI	1150	1.208	0.920	0.288	9.74
VII	950	1.140	0.808	0.332	14.02
VIII	1200	1.14	0.900	0.24	12.80

Media del rapporto fra P_2O_5 totale e N totale . . . . = 11.542

Riassunto del ricambio.

	Entrata	Uscita	Assorbimento	Media giornaliera d'assorbimento	Perdita per cento	Bilancio
	Grammi					
Azoto	130.822	14.721	116.101	14.512	11.252	+ 41.880
Grassi	370.160	79.710	290.450	36.306	21.530	. . .
P_2O_5	22.317	8.434	13.883	1.735	37.792	+ 5.331
Cloruri	89.798	3.979	85.819	10.727	4.431	+ 0.822
Ca O	6,340	4.840	1.500	0.188	76.341	+ 0.177
Mg O	5.079	2.916	2.163	0.270	57.413	+ 0.467

BIBLIOGRAFIA

Feletti. *Il Kala-azar a Catania.* Rif. Med., n. 50.

Jemma. *Sopra un caso di anemia splenica.* Policlinico, Sez. prat., 1909.

V. Noorden. *Patologia del ricambio materiale,* 1895.

I. Bauer. *Ueber die Hersetzungsoorgänge im Thierkörper unter den Einfluss von Blutentziehungen.* Zeitschr. f. Biol., VIII, 567, 1812.

Finkler. *Einfluss der Strömungsgeschvindigkeit und der Menge des Blutes auf die thierische Verbrennung.* Pflüger's Archiv, X, 368, 1875.

Lukjanow. *Aufnahme von O_2 bei erhöhtem Procentgehalt desselben in der Luft.* Zeitschr. f. phys. Chem., vol. III, 336, 1883.

Pettenkofer e Voit. *Ueber den Stoffverbrauch bei einem leukämischen Manne.* Zeitschr., f. Biol, V, 319, 1869.

Kraus e Chvostek. *Ueber den Einfluss von Krankheiten auf den Respir-Gaswechsel und über Sauerstofftherapie.* Comunicazione preventiva. Wiener medizinische Wochens., 1891, n. 33.

Gürber. *Einfluss grosser Blutverluste auf den Stoffwechsel.* Münchener med. Wochens., 1892, p. 416.

Bohland e Geppert. Vedi R. Meyer. *Ueber den O^2 Verbrauch und die O^2 Ausscheidung bei den verschiedenen Formen der Anämie.* 2ª dissert., Bonn, 1892.

Jürgensen. *Blutentziehungen,* nel *Trattato di terapia generale* dello Ziemssen, 1, 196 1880.

Pflüger. *Ueber die Geschwindigkeit der Oxidationsprocesse im art. Blutstrom.* Pflüger's Arch., 1, 297, 1868,

Coranda. *Ueber das Verhalten NH_3 im menschlichen Organismus.* Ib , XII, 76, 1880.

Auerbach. *Ueber die Saurewirkung der Fleischnahrung* Virchow's Arch., XCVIII, 512, 1884.

Zuntz. *Beiträge z. Phisiol. des Blutes.* In. Diss Bonn, 1868.

Senator. *Unters. über den Fieberhaftenprocess.* Berlino, 1873.

Minkowski. *Ueber den CO^2 Gehalt des arteriellen Blutes im Fieber.* Arch f. exp. Path., u. Pharm., XIX, 209, 1885.

V. IAKSCH. *Ueber di Alkalescenz des Blutes in Krankheiten.* Zeitschr. für klin. Med., XIII. 350, 1887.

I. KRAUS. *Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten.* Zeitschr. f. Heilk., X, 1, 1889.

WITTKOWSKY. *Ueber die Zusammensetzung der Blutgase des Kaninchens bei der Temperaturerhöhung durch den Warmestich.* Arch. f. exp. Path. und Pharm., XXVII, 283, 1891.

WALTER. *Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus.* Arch. f. exper. Path. und Pharm., VII, 148, 1887.

GAHTGENS. *Ueber Ammoniakausscheidung.* Zeitsch. f. phys. Chemie, IV, 35, 1880.

S. JOLIN. *Ueber die Einwirkung neutraler Säurebildenderstoffe auf die Alkaliausscheidung des Fleischfressers.* Sckandin. Arch. f. Phys., 1, 442 (rif. in Chem. Ber., XXII, n. 18, 1891).

SCHMIEDEBERG. *Ueber das Verhalten des NH^2 und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung im Thierkörper.* Archiv für exp. Path. und Pharm., VIII, 1, 1877.

SCHRÖDER. *Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs.* Arch. f. exper. Path. und Pharm., XV, 364, 1882 und XIX, 373, 1885.

BUNGE. *Lehrbuch den physiologischen und pathologischen Chemie,* p, 282 e seg. 1889.

STADTHAGEN. Vedi v. NOORDEN, *Pat. del Ric. mat.*, p. 406 e 411.

SALKOWSKI. *Die Entstehung d. Schwefelsäure in thier. Organismus.* Virkow's Archiv, LVIII, 489, 1873.

RUDENKO. *Verh. des neutralen S. bei Stoffwechselstörungen,* etc. Virkow's Archiv, XXV, 102, 1891.

REALE. *Manuale di Chimica clinica* Napoli, 1907.

ZÜLZER. *Semiologie des Harns.* Berlin. 1884.

STROH. *Chlorausscheidung bei Magenkrankheiten.* Dissert. Giessen, p. 23, 1888.

LIPMANN e WULF. *Ueber Eiweisszersetzung bei Chlorose,* in v. NOORDEN's Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel, Heft I, 24, 1892.

HONIGMANN. *Wirkung von O^2 Einathmungen auf den Organismus.* Zeitschrift für klin. Med., XIX, 270, 1891.

EICHKORST. *Die progress. pernic. Anämie,* p. 205 e seg., Leipzig, 1878.

STICKER. *Zur Pat. und Ther. der Leukämie.* Zeitschrift für klinische Medizin, XIV, 80, 1888.

WALLERSTEIN. *Beiträge zur Kenntniss der Chlorose.* Dissert., Bonn, 1890.

C. VOIT. *Physiol. des Stoffwechsels.* p. 373, 1881.

TEREG e ARNOLD. *Das Verh. der Calciumphosphate im Organismus des Fleischfressers.* Pflüger's Arch., XXXII, vol. 22, 1883.

E. VOIT. *Ueber die Bedeutung des Kalks für den thier. Organismus.* Zeitschr. f. Biol., XVI, 93, 1880.

FORSTER. *Beiträge zur Kenntniss der Kalkresorption.* Arch. f. Hygiene, II, 385, 1885.

BERTRAM. Zeitschr. f. Biologie, vol. 14, 1878.

RENVALL. Skandin. Archiv f. Phisiologie, vol. 16, 1904.

M. BLAUBERG. Zeitschr. f. Biologie, vol. 40, 1900.

NEUBAUER-VOGEL. *Harnanalyse.* IX Aufl., II, 127, 1890.

PEIPER. *Alkalimetr. Untersuchungen des Blutes.* Virkow's Archiv., XVI, 337, 1889.

VOIT. *Untersuchungen über die Kost eines Vegetarianers.* Zeitschr. für Biologie, XXV, 232, 1889.

PFLÜGER. *Ort. und Gesetze der Oxydaxionsprocesse in thierischen Organismus.*

G. HOPPE-SEYLER. *Ueber die Ausscheidung der Kalksalze.* Zeitschr. f. phys. Chem., XV, 161, 1891.

II.

Clinica delle malattie professionali di Milano
diretta dal prof. L. Devoto

Ricerche ematologiche e batteriologiche sulla pellagra

per i dottori D. CESA BIANCHI e B. AGAZZI.

Le nuove vedute sull'etiologia della pellagra che tanto interesse e tanto vivaci discussioni hanno suscitato in questi ultimi tempi, hanno anche dato occasione ad una lunga serie di ricerche, per così dire collaterali, le quali pur non toccando direttamente la questione fondamentale, il problema etiologico, hanno tuttavia cercato di portare argomenti a sostegno o contro le nuove ipotesi sulla causa della pellagra.

Ricerche biologiche da una parte e quì basterà ricordare quelle recentissime di Babes e Busila, Lucatello e Carletti, Tizzoni intese alla dimostrazione di reazioni specifiche nel siero di sangue di pellagrosi (precipitine, agglutinine, deviazione del complemento), nonchè le ricerche di Bass, di Howard Fox, di Carletti e di Vallardi sui rapporti fra reazione di Wassermann e pellagra; ricerche microscopiche dall'altra parte intese sopratutto allo studio morfologico e clinico del sangue e più specialmente al modo di comportarsi dei leucociti nella pellagra.

Che la crasi sanguigna si presenti spesso alterata nei pellagrosi è noto da tempo; gli stati oligoemici talora gravi accompagnano difatti assai di frequente la pellagra nel suo decorso. L'ipoglobulia, la poichilocitosi, la diminuzione del tasso emoglobinico nei pellagrosi furono già da tempo osservate da una serie di studiosi (Lombroso, Seppilli, Agostini, Babes e Siou, D'Ancona e Randi, Carletti). D'altra parte Lucatello con opportune ricerche emometriche e ferrometriche stabiliva fin dal 1901 che nella pellagra la quantità di ferro ematico non corrisponde a quello contenuto nell'emoglobina, come di norma, ma lo supera; v'ha quindi in circolo ferro emoglobinico che non è eliminato nè per la bile, nè per le urine.

Più recenti sono le osservazioni sul comportamento dei leucociti. Nel 1905 Fiorini e Gavini oltre le solite osservazioni sull'ipoglobulia e sul tasso emoglobinico stabilivano che se la pellagra non apporta leucocitosi, provoca invece una tipica mononucleosi e determina una decisa eosinofilia. Poco dopo Sambon affermava il costante aumento dei leucociti grandi mononucleari nel periodo iniziale ed acuto della pellagra, richiamando su questo fatto l'attenzione degli studiosi, ed interpretandolo come indice della esistenza di uno sporozoo specifico, causa secondo il Sambon della malattia.

Grigorescu e Galasescu della scuola di Babes e fra noi il Terni confermarono l'aumento dei grandi mononucleari e lo ritennero un elemento prezioso per la dia-

gnosi differenziale degli eritemi pellagrosi dalle forme similari e d'altra natura. Fratini avrebbe anche osservata frequente l'eosinofilia e non rara la leucocitosi. Ad analoghi risultati sarebbero arrivati Gabresco e Slatineano specialmente per quanto riguarda la leucocitosi e l'eosinofilia; per questi autori però numero e forma dei globuli rossi e contenuto emoglobinico rimarrebbero inalterati.

Secondo Peserico si avrebbe linfocitosi con lieve diminuzione dei polinucleati neutrofili; di questi molti presenterebbero metacromasia del protoplasma, sì da avvicinarsi nei preparati allestiti col metodo di May-Grünwald alla colorazione degli eosinofili, pur non presentando le grosse granulazioni protoplasmatiche proprie di questi.

Walker nelle negre pellagrose oltre ad una lieve diminuzione del contenuto emoglobinico avrebbe di frequente osservata la presenza di globuli rossi nucleati.

Più recentemente Perroncito confermava le osservazioni del Sambon, avendo trovato in molti esami del sangue di pellagrosi la formola leucocitaria alterata, con aumento del numero totale dei globuli bianchi, aumento dei mononucleati nelle prime fasi della malattia; i globuli rossi presenterebbero di frequente le granulazioni basofili.

Per Lavinder invece la leucocitosi sarebbe rara, ed il comportamento dei vari tipi di leucociti troppo discordante nei risultati per poterne trarre delle conclusioni fondate.

Vidoni e Gatti dall'esame del sangue di 20 pellagrosi conclusero che le alterazioni dei globuli rossi (oligoemia e poichilocitosi frequente) non rivestono carattere specifico restando entro i dati comuni delle anemie essenziali; per quanto riguarda la formola leucocitaria si avrebbe diminuzione della percentuale complessiva dei polimorfi neutrofili (62 %), aumento dei linfociti (30-38 %) e dei grandi mononucleari (8-11 %), rarissimi gli eosinofili specie nelle forme gravi. Vidoni e Gatti avrebbero poi confermato il reperto di Peserico sul diverso comportamento verso le sostanze coloranti di molti polimorfi neutrofili, specialmente nei preparati colorati col metodo di May-Grünwald, tendendo ad identificarli coi leucociti jodofili.

Per Carletti infine il numero dei leucociti nella pellagra si conserverebbe all'incirca normale; esisterebbe solo un aumento relativo dei linfociti a spese soprattutto dei mononucleati.

Si tentò anche lo studio ematologico nella pellagra sperimentale e più precisamente nelle cavie inoculate col microrganismo pellagrogeno di Tizzoni. Da queste ricerche (Savini-Loiani) sarebbe risultata una diminuzione notevole del tasso emoglobinico e del numero dei globuli rossi, con poichilocitosi e presenza di emazie nucleate; oscillazioni irregolari nella cifra dei globuli bianchi con prevalenza della leucocitosi, modificazioni nella formola leucocitaria con eosinofilia ed aumento delle *mastzellen*

Data l'incertezza e la frequente contraddizione dei reperti, ai quali si è brevemente accennato, ci è sembrato opportuno, approfittando del largo numero di pellagrosi accolti in Clinica per il primo corso pratico sulla pellagra, di istituire una serie, il più che possibile completa, di ricerche sul sangue di questi ammalati, con speciale riguardo al modo di comportarsi della formola leucocitaria nelle varie fasi della malattia.

E questo principalmente per il valore diagnostico che si è voluto da taluni attribuire alle modificazioni della formola leucocitaria osservate nella pellagra e per il significato che si è voluto loro dare, considerandole come indice della natura protozoaria della malattia (Sambon).

La tecnica seguita fu la stessa in tutti i casi: conteggio dei globuli rossi, dei globuli bianchi ed emoglobinometria coi soliti metodi clinici.

Preparati a fresco, con e senza colorazione vitale (Rosso neutro, Brillantcresylblau), preparati per striscio fissati in alcool metilico e colorati, per ogni singola osservazione, con la triacida di Ehrlich, con la soluzione di Giemsa e con l'ematossilina-eosina; in qualche caso vennero usate anche le colorazioni di May-Grünwald e di Unna-Pappenheim.

Per stabilire la formola leucocitaria non vennero mai contati meno di 300 leucociti su tre preparazioni diverse.

Le osservazioni vennero eseguite su 36 ammalati, 10 donne e 26 uomini, di diverse età, da 7 a 80 anni, tutti presentanti manifestazioni tipiche di pellagra, quali si richiedono per una dimostrazione scolastica dei varî stadî della malattia. Nell'esposizione delle singole osservazioni, che verrà fatta in riassunto, si è adottata la classificazione delle varie forme di pellagra proposta da Devoto, per ragioni ovvie di chiarezza e di precisione. Le singole osservazioni vennero cioè riunite in 4 gruppi diversi comprendenti ciascuno: le *forme prepellagrose*, le *forme lievi* (con alterazioni funzionali circoscritte), le *forme medie* (con alterazioni funzionali riguardanti diversi sistemi) e le *forme gravi* della malattia (con alterazioni strutturali e difficilmente riparabili di uno o più sistemi).

La massima parte delle osservazioni riguardano però la forma media e la forma lieve della pellagra; pochi relativamente furono i casi osservati di pellagra grave, per le difficoltà diverse che si incontrano nel trasporto di questi ammalati, e meno ancora quelli di forma prepellagrosa.

Forma prepellagrosa. — Caso I. — C... F..., d' anni 9, da Calcio. Pellagra in famiglia, sviluppo scheletrico deficiente, nutrizione generale misera, intelligenza scarsa; dall'aspetto generale si direbbe un ragazzo di sei o sette anni. È solito nutrirsi di prevalenza di idrocarburi e specialmente di polenta. Non ha mai avuto manifestazioni cutanee, nè da parte del tubo gastro-enterico.

Globuli rossi 3.840,000. Globuli bianchi 6450. Emoglobina 85 al Fleischl. Nulla di notevole a carico dei globuli rossi. Formola leucocitaria: Neutrofili 68,6. Linfociti 17,4. Grandi mononucleari 13. Forme di passaggio 1. Eosinofili 0.

Caso II. — M... P..., d'anni 9, da Via Vecchia. Madre pellagrosa. Sviluppo scheletrico deficiente ed irregolare, intelligenza assai limitata, stato di debolezza generale: all'aspetto pare un bambino di 5-6 anni; nutrizione abituale scarsa a base di idrocarburi con prevalenza di polenta e pane misto. Non ha ancora avuto manifestazioni tipiche di pellagra.

Globuli rossi 3,000,000. Globuli bianchi 4700. Emoglobina 55. Non emazie nucleate nè a granulazioni basofili. Formola leucocitaria: Neutrofili 46,4. Linfociti 29. Grandi mononucleari 20,3. Forme di passaggio 0,3. Eosinofili 4 %.

Forma lieve. — Caso III. — B... B..., d'anni 26, da Gorgonzola, contadino. Prime manifestazioni cutanee ed enteriche a 11 anni, ripetutesi nelle successive primavere; da qualche anno sta però bene; nutrizione abituale a base di idrocarburi (polenta, poco pane giallo).

Globuli rossi 4,200,000. Globuli bianchi 10,600. Emoglobina 100. Nulla a carico delle emazie. Formola leucocitaria: Neutrofili 52,7. Linfociti 23,7. Grandi mononucleari 17,6. Forme di passaggio 1. Eosinofili 5 %.

Caso IV. — C... A..., d'anni 81, da Linarolo, mediatore. Da cinque anni a questa parte presenta manifestazioni cutanee primaverili tipiche (dorso mani ed avambraccio), accompagnate da cefalea, vertigini, grave stanchezza generale. L'alimentazione prima quasi esclusivamente maidica è stata migliorata in questi ultimi anni. Attualmente l'eritema alla cute del dorso delle mani iniziatosi 15 giorni or sono è in via di desquamazione, la pelle è arida, sottile, atrofica, senza peli.

Globuli rossi 4,200,000. Globuli bianchi 3700. Emoglobina 95. L'esame a fresco e con la colorazione vitale dei globuli rossi non presenta nulla di notevole. Formola leucocitaria: Neutrofili 65. Linfociti 14,3. Grandi mononucleari 12,4. Forme di passaggio 3.3. Eosinofili 5%.

Caso V. — C... A..., d'anni 42, da Gorgonzola, contadino. Da tre anni manifestazioni cutanee primaverili tipiche al dorso delle mani; attualmente l'eritema è scomparso; la cute del dorso delle mani si presenta però ancora rossa, sottile, con abbondante desquamazione Nutrizione abituale: pane di mais, polenta, latticini.

Globuli rossi 3,600,000. Globuli bianchi 4,000. Emoglobina 75. Emazie morfologicamente normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 60. Linfociti 10. Grandi mononucleari 25. Forme di passaggio 2. Eosinofili 3 %.

Caso VI. — C... A..., d'anni 44, da Urago d'Oglio, contadina. Da sei anni disturbi gastro-enterici con diarrea insistente e vivi dolori addominali, che insorgono in primavera e vanno attenuandosi verso la stagione invernale. Da 18 mesi a questa parte la diarrea è diventata quasi continua (6-8 scariche al giorno), sì che l'ammalata trovasi assai prostrata di forze. Mai manifestazioni cutanee. Nutrizione abituale: polenta, minestra di riso, verdure, pane di frumento in quantità insufficiente.

Globuli rossi 4,000.000. Globuli bianchi 4250. Emoglobina 75. Nulla di notevole a carico dei globuli rossi. Formola leucocitaria: Neutrofili 62. Linfociti 26. Grandi mononucleari 7, 4. Forme di passaggio 1. Eosinofili 3,6 %.

Caso VII. — C... M..., d'anni 27, da Cazzago San Martino, casalinga. Madre e un fratello pellagrosi, con manifestazioni prevalentemente mentali. Tre aborti, un parto prematuro ed una gravidanza a termine. Nutrizione prevalentemente maidica. Da alcuni anni intense manifestazioni cutanee primaverili al dorso delle mani, accompagnate da grave debolezza generale, inappetenza, stitichezza. Attualmente l'eritema è scomparso; la cute del dorso delle mani è però secca, anelastica, lucida, con qualche crosta.

Globuli rossi 3,624,000. Globuli bianchi 8000. Emoglobina 80. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 72,4. Linfociti 15,6. Grandi mononucleari 10,7. Forme di passaggio 0,3. Eosinofili 1 %.

Caso VIII. — G... G..., d'anni 7, da Trascora. Padre pellagroso (vedi Caso n. 22). Nella primavera 1910, prima manifestazione cutanea (eritema al dorso delle mani), con diarrea profusa, cessata in autunno. L'eritema è ricomparso nello scorso aprile; la cute del dorso delle mani si presenta attualmente molto sottile e pigmentata. Bambino in cattivo stato di nutrizione, con sviluppo scheletrico deficiente. Nutrizione abituale, polenta e latticini.

Globuli rossi 2,200,000. Globuli bianchi 4000. Emoglobina 55. Non emazie nucleate nè con granulazioni basofile. Formola leucocitaria: Neutrofili 36,8. Linfociti 22,8. Grandi mononucleari 37,5. Forme di passaggio 0,3. Eosinofili 2,6 %.

Caso IX. — O... G..., d'anni 45, da Trezzo d'Adda, contadina. Marito morto di pellagra, due figli pellagrosi accolti nel ricovero di Inzago. Ha sempre condotto vita gramissima, spesso vivendo di elemosina. Nutrizione quasi esclusivamente maidica e spesso di mais guasto.

Da otto anni a questa parte in primavera è colta da cefalea ostinata, vertigini, ronzii, debolezza generale, eritema al dorso delle mani e dei piedi, specie durante la primavera e l'autunno. Nello scorso marzo l'eritema al dorso delle mani si è rinnovato, attualmente però è scomparso.

Globuli rossi 3,800,000. Globuli bianchi 6,700. Emoglobina 90. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 74. Linfociti 11,4. Grandi mononucleari 11,3 Forme di passaggio 0,3. Eosinofili 3 %.

Caso X. — Z... S..., d'anni 45, da Bertonico, giornaliero. Padre morto di pellagra. Da cinque anni eritema tipico primaverile al dorso delle mani, accompagnato da cefalea, vertigini, debolezza intensa e talora anche da diarrea ostinata. Attualmente non vi ha eritema in atto; la cute del dorso delle mani è però assai sottile, liscia, lucida, senza peli. Nutrizione abituale a base di idrocarburi, molto pane di maiz, poca polenta.

Globuli rossi 2,960,000. Globuli bianchi 4,100. Emoglobina 60. Emazie morfologicamente in condizioni normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 61.3. Linfociti 16,3. Grandi mononucleari 19,4. Forme di passaggio 1. Eosinofili 1 %.

Forma media. — Caso XI. — A... L..., da Cazzago San Martino, muratore. Una sorella pellagrosa. A 54 anni prima comparsa di eritema al dorso delle mani in primavera, accompagnato da intensa diarrea, debolezza generale, facile stancabilità, cefalea, ottundimento del sensorio ed apatia: Questa sintomatologia si è andata sempre ripetendo negli anni successivi, iniziandosi in primavera per durare nella stagione estiva, attenuarsi e quindi scomparire in autunno. Attualmente alvo diarroico (5 scariche al giorno), non eritema in atto, la cute del dorso delle mani e delle articolazioni radio-carpiche è però atrofica, lucida, bronzea, pergamenacea.

Nutrizione a base quasi esclusiva di idrocarburi, rappresentati specialmente da maiz sotto forma di polenta e di pane.

Globuli rossi 3,200,000. Globuli bianchi 2850. Emoglobina 80. Nulla di notevole da parte delle emazie. Formola leucocitaria: Neutrofili 76,4. Linfociti 10,4. Grandi mononucleari 10,6. Forme di passaggio 2. Eosinofili 1 %.

Caso XII. — B... P..., d'anni 17, da Urago d'Oglio, contadina. Presenta note spiccate di arresto di sviluppo fisico ed intellettuale, sembra una bambina di 10-11 anni, non è ancora mestruata. Ha aspetto apatico, solo con grande fatica si riesce a farle comprendere le domande che le vengono rivolte alle quali non risponde che di rado ed in modo spesso inintelligibile. Da anni soffre di diarrea intensa, abituale, specie durante la buona stagione, pare non abbia mai presentato manifestazioni cutanee. Attualmente l'alvo è diarroico (5-6 scariche al giorno); presenta numerosissime uova di ascaridi nelle feci. Alimentazione quasi esclusivamente maidica e spesso di maiz guasto, sotto forma di polenta e di pane.

Globuli rossi 4,560,000. Globuli bianchi 5600. Emoglobina 90. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 61. Linfociti 17,7. Grandi mononucleari 11. Forme di passaggio 1,6. Eosinofili 8,7 %.

Caso XIII. — B... G..., d'anni 17, da Bertonico, giornaliero di campagna. Prime manifestazioni pellagrose a 11 anni, eritema primaverile al dorso delle mani, diarrea ostinata, debolezza generale, vertigini, cefalea, sensorio ottuso. Ricomparsa ogni anno nei mesi di marzo ed aprile della stessa sintomatologia. Attualmente alvo diarroico (6-8 scariche al giorno), non eritema in atto, ma cute del dorso delle mani lucida, sottile, tesa, secca. Grande sproporzione fra età e sviluppo (è alto m. 1.29 e pesa 28 kg.), si direbbe un ragazzo di 11-12 anni. Segni evidenti di arresto di sviluppo fisico ed intellettuale. È impubere, testicoli piccolissimi, pene da bambino; ventre grosso quasi batraciano, mani e piedi piccoli, sguardo ebete. Nutrizione abituale a base di polenta, pane giallo e minestra di riso.

Globuli rossi 4,000,000. Globuli bianchi 6250. Emoglobina 60. Nulla a carico dei globuli rossi. Formola leucocitaria: Neutrofili 49. Linfociti 11. Grandi mononucleari 346. Forme di passaggio 2,6. Eosinofili 2.8 %.

Caso XIV. — B... F..., d'anni 56, da Inzago, contadino. Un fratello pellagroso. Nutrizione abituale prevalentemente maidica con pochi latticini e verdure. Da sei anni però non mangia maiz. A 30 anni prime manifestazioni cutanee primaverili al dorso delle mani, ripetutesi negli anni seguenti, spesso accompagnate da gravi disturbi gastro-enterici, attenuatesi però in questi ultimi anni. Attualmente diarrea ostinata; cute del dorso delle mani brunastra, arida, sottile, senza peli.

Globuli rossi 3,500,000. Globuli bianchi 3850 Emoglobina 70. Rari poichilociti all'esame a fresco. Formola leucocitaria: Neutrofili 53,7. Linfociti 21. Grandi mononucleari 10,3. Eosinofili 0. Forme di passaggio 5 %.

Caso XV. — C... A..., d'anni 63, da Bertonico, barbiere. Madre morta di pellagra. Nutrizione abituale a basi di idrocarburi, molto uso di pane di maiz, spesso di scadente qualità. Da 10 anni in primavera è colto da grave stanchezza, capogiri, cefalea ostinata, eritema al dorso delle mani, poi desquamazione; diarrea ostinata (10-15 scariche al giorno) senza accompagnamento di dolori. Attualmente ha eritema in atto, si è iniziato da 15 giorni; la cute del dorso delle mani è liscia, lucente, tesa, secca, senza peli, arrossata irregolarmente e pigmentata; sulla faccia esterna degli avambracci evidente desquamazione.

Globuli rossi 4,400,000. Globuli bianchi 3300. Emoglobina 100. Emazie morfologicamente normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 56,7. Linfociti 19,5. Grandi mononucleari 16. Forme di passaggio 2,3. Eosinofili 5,5 %.

Caso XVI. — C... R..., d'anni 17, da Trezzo d'Adda, contadino. Fin dai primi anni di vita eritema primaverile alla cute del dorso delle mani e del viso, ripetutosi sempre negli anni seguenti. Verso i dieci anni comparvero anche disturbi gastro-enterici, con diarrea ostinata, debolezza grande, cefalea. Nutrizione abituale a base di polenta con scarsi latticini e verdure. Attualmente non eritema in atto, cute del dorso delle mani molto pigmentata, lucida. Profondo stato di oligoemia (numerose larve di anguillula nelle feci); debolezza grande, gracilità, sguardo ebete.

Globuli rossi 2,400,000. Globuli bianchi 2500. Emoglobina 45. Nei preparati a fresco ed in quelli fissati si osservano numerosi poichilociti e microciti, non emazie nucleate nè con granulazioni basofile. Formola leucocitaria: Neutrofili 45. Linfociti 36,4. Grandi mononucleari 14,3. Forme di passaggio 0. Eosinofili 4,3 %.

Caso XVII. — C... A..., d'anni 17, da Calcio, contadino. Tutti pellagrosi in famiglia (padre, madre, fratelli e sorelle). Una sorella di 24 anni ha aspetto infantile, sviluppo scheletrico ed intellettuale assai deficiente. Altre due sorelle presentano note di arresto di sviluppo, che sono assai manifeste anche nel paziente. Ha aspetto di un fanciullo di 9-10 anni, impubere, deficiente, espressione del viso apatica. Da tre anni comparsa di eritema primaverile alla cute del dorso delle mani, dei piedi e del viso, accompagnata da debolezza ed intontimento generale. Diarrea ostinata per tutta la stagione estiva. Attualmente l'alvo è diarroico (le feci contengono numerosissime uova di ascaridi), non v'ha però eritema in atto; la cute del dorso delle mani è fortemente pigmentata. Nutrizione abituale a base di polenta, minestra di riso e latticini.

Globuli rossi 3,825,000. Globuli bianchi 5200. Emoglobina 85. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 51,7. Linfociti 11,7. Grandi mononucleari 28. Forme di passaggio 0,6. Eosinofili 8 %.

Caso XVIII. — D... A..., d'anni 27, da Urago d'Oglio, contadina. Una sorella pellagrosa (vedi Caso 19). Prima comparsa di manifestazioni pellagrose, a carico del tubo gastro-enterico, durante la prima gravidanza, da allora si sono sempre ripetute tutti gli anni, nella buona stagione; le manifestazioni cutanee, eritema alla cute del dorso delle mani e del viso, comparvero per la prima volta nella scorsa primavera. Attualmente diarrea ostinata (6-7 scariche al giorno), decadimento generale delle forze, facile stancabilità, cefalea. Nutrizione abituale a base di idrocarburi, forte uso di maiz sotto forma di polenta e di pane giallo.

Globuli rossi 4,000,000. Globuli bianchi 5300. Emoglobina 85. Nulla a carico delle emazie. Formola leucocitaria: Neutrofili 62,7. Linfociti 19,7. Grandi mononucleari 12,7. Forme di passaggio 2,6. Eosinofili 2,3 %.

Caso XIX. — D... G..., d'anni 29, da Urago d'Oglio, contadina. Sorella della precedente. Da quattro anni manifestazioni pellagrose a carico del tubo gastro-enterico (diarrea insistente) ed eritema primaverile alla cute del dorso delle mani. Attualmente l'eritema iniziatosi 10 giorni or sono è in via di desquamazione. Alvo diarroico (6-8 scariche al giorno).

Globuli rossi 4.025 000. Globuli bianchi 6500. Emoglobina 75. Emazie morfologicamente normali. Formola leucocitaria· Neutrofili 80,7. Linfociti 10,4. Grandi mononucleari 8. Forme di passaggio 0,6: Eosinofili 0,3 %.

Caso XX. — F... C..., d'anni 17, da Trezzo d'Adda, contadino. Note manifeste di arresto di sviluppo fisico e più ancora intellettuale. Grande sviluppo del tessuto adiposo, impubere, testicoli piccolissimi, addome e mani con tendenza al tipo mixedematoso; intelligenza scarsissima, sguardo ebete, sensorio ottuso. Prime manifestazioni pellagrose a carico della cute e del tubo gastro-enterico all'età di 12 anni, ripetutesi sempre nelle primavere successive. Quest'anno manifestazioni più lievi del solito.

Globuli rossi 3,800,000. Globuli bianchi 4500. Emoglobina 80. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutroffli 54. Linfociti 28. Grandi mononucleari 10,3 Forme di passaggio 1,7. Eosinofili 6 %.

Caso XXI. — G... A..., d'anni 39, da Urago d'Oglio, contadina. Da quattro anni a questa parte all'inizio della primavera è colta da diarrea insistente, eritema alla cute del dorso delle mani, accompagnati da dimagrimento, prostrazione delle forze, cefalea. Attualmente l'eritema alla cute del dorso delle mani è in via di guarigione. Alvo sempre diarroico. Nutrizione abituale a base di polenta, minestra di riso e pane di frumento.

Globuli rossi 3,200,000. Globuli bianchi 4350. Emoglobina 50. Le emazie sono di aspetto e forma normale. Formola leucocitaria: Neutrofili 50 6. Linfociti 30,4. Grandi mononucleari 10. Forme di passaggio 4,4. Eosinofili 4,6 %.

Caso XXII. — G... C..., d'anni 34, da Trascora, pollivendolo. Padre e madre morti di pellagra. Un figlio pure pellagroso (vedi Caso 8). Da 3 anni in primavera è colto da eritema alla cute del dorso delle mani e da insistente diarrea (10-12 scariche al giorno), con accompagnamento dei soliti fenomeni generali.

Attualmente la diarrea, accompagnata da vivi dolori addominali, è ancora più intensa del solito (17-18 scariche quotidiane): cute del dorso delle mani liscia, lucente, sottile, in desquamazione. Nutrizione abituale a base di polenta e latticini.

Globuli rossi 3,200,000. Globuli bianchi 4850. Emoglobina 70. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 57. Linfociti 28,4. Grandi mononucleari 6. Forme di passaggio 0,3. Eosinofili 8,3 %.

Caso XXIII. — L... S..., d'anni 38, da Urago d'Oglio, contadina. Da 15 anni presenta eritema primaverile alla cute del dorso delle mani e dei piedi, seguìto da abbondante desquamazione e formazione di piaghe ed accompagnato da confusione psichica e torpore generale; da qualche anno si aggiunse diarrea ostinata e talora grave. Attualmente non v'ha eritema in atto, la cute del dorso delle mani e dei piedi è sottile, lucente, anelastica; alvo diarroico, prostrazione generale delle forze. Alimentazione insufficiente ed a base di polenta, minestra di riso e pane di frumento.

Globuli rossi 2,800,000. Globuli bianchi 5600. Emoglobina 60. Nulla a carico dei globuli rossi che si presentano morfologicamente normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 50,7. Linfociti 25,6. Grandi mononucleari 22. Forme di passaggio 0,7. Eosinofili 1 %.

Caso XXIV. — L... G..., d'anni 55, da Inzago, contadino. Da 12 anni ogni primavera è colto da debolezza generale, capogiri, diarrea, eritema alla cute dei dorso delle mani e dei piedi, seguito da abbondante desquamazione. Funzioni psichiche tarde e basse. È stato più volte ricoverato nel pellagrosario di Inzago. Nutrizione abituale a base di idrocarburi con prevalenza di polenta. Attualmente

non v'ha eritema in atto, la cute del dorso delle mani è lucida, tesa, rossa, atrofica, senza peli.

Globuli rossi 3,840,000. Globuli bianchi 2200. Emoglobina 65. Nulla di notevole a carico delle emazie Formola leucocitaria: Neutrofili 59. Linfociti 19,7. Grandi mononucleari 19,7. Forme di passaggio 0,3. Eosinofili 1,3 %.

Caso XXV. — M... C..., d'anni 65, da Trezzo d'Adda, contadino. Un fratello pellagroso. A 48 anni primo eritema primaverile alla cute del dorso delle mani, sempre ripetutosi negli anni successivi. Sette anni or sono in primavera fu colto da grave agitazione, commise stranezze tali che dovette essere ricoverato al Manicomio di Mombello; ne uscì tranquillo. I disturbi psichici però si ripeterono in altre tre primavere. Non ebbe mai disturbi enterici. Attualmente trovasi in grave stato di prostrazione generale; ha lo sguardo smarrito, stupido; la cute del dorso delle mani è lucente, tesa, arrossata. Dieta abituale a base di idrati di carbonio con grande prevalenza di polenta.

Globuli rossi 4,560,000. Globuli bianchi 4200. Emoglobina 90. Emazie in condizioni normali Formola leucocitaria: Neutrofili 60,4. Linfociti 27,3. Grandi mononucleari 9. Forme di passaggio 0. Eosinofili 3,3 %.

Caso XXVI. — P... A..., d'anni 51, da Urago d'Oglio, contadino. Da 15 anni presenta eritema primaverile alla cute del dorso delle mani, sempre ripetutosi; non ebbe mai disturbi gastro-enterici. Attualmente non v'ha eritema in atto. Dimostra un'età di gran lunga superiore a quella reale; presenta tremore a larghe oscillazioni del torace, del capo e degli arti superiori, che si attenua ma non scompare nel riposo; incoordinazione dei movimenti che si compiono a sbalzi; funzioni psichiche tarde e basse, semicretino. Nutrizione abituale a base di polenta e pane di frumento. Numerose uova di ascaridi nelle feci.

Globuli rossi 3,800,000. Globuli bianchi 4000. Emoglobina 90. Emazie di forma ed aspetto normali. Formola leucocitaria : Neutrofili 55. Linfociti 21,7. Grandi mononucleari 10,7. Forma di passaggio 2,3. Eosinofili 10,3 %.

Caso XXVII. — P... G..., d'anni 9, da Urago d'Oglio. Nonno morto di pellagra, madre pellagrosa (vedi caso n. 28). Nella primavera del 1910 fu colto da eritema alla cute del dorso delle mani, diarrea, inappetenza, debolezza generale. In autunno questi fenomeni scomparvero, per ricomparire nella primavera di quest'anno. Attualmente diarrea ostinata; eritema alla cute del dorso delle mani in atto. Condizioni generali discrete.

Globuli rossi 4,800,000. Globuli bianchi 5600. Emoglobina 90. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 58. Linfociti 15,3. Grandi mononucleari 11,6. Forme di passaggio 5,7. Eosinofili 9,3 %.

Caso XXVIII. — P... M..., d'anni 47, da Urago d'Oglio, contadina, Padre morto di pellagra. Ebbe tre aborti, due figli morti nei primi mesi di vita, uno vivente pellagroso (è il bambino del caso precedente). Si nutrì sempre in modo deficiente, a base di polenta spesso confezionata con maiz guasto. Da sei anni è colta in primavera e talora anche in autunno da diarrea profusa, eritema alla cute del viso, del dorso delle mani e dei piedi, accompagnato da prostrazione, debolezza generale, capogiri. Attualmente diarrea intensa (8-10 scariche al giorno), cute del dorso delle mani secca, tesa, arrossata.

Globuli rossi 3,825,000. Globuli bianchi 4600. Emoglobina 90. Emazie in condizioni normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 53,6. Linfociti 18,4. Grandi mononucleari 24,4. Forme di passaggio 2,6. Eosinofili 1 %.

Caso XXIX. — R... A..., d'anni 7, da Cologno. Verso la metà di marzo di quest'anno comparve per la prima volta eritema tipico alla cute del viso e del dorso delle mani, con accompagnamento di diarrea ostinata. Condizioni intellettuali deficienti; è taciturno, melanconico, si stanca facilmente. Nutrizione a base quasi esclusiva di polenta e latticini.

Globuli rossi 4,280,000. Globuli bianchi 8600. Emoglobina 80. Nulla di notevole a carico delle emazie. Formola leucocitaria: Neutrofili 52,4. Linfociti 27. Grandi mononucleari 17.6. Forme di passaggio 0. Eosinofili 3 %.

Caso XXX. — S... C..., d'anni 64, da Linarolo, contadino. Padre morto di pellagra. Da 15 anni ogni primavera è colto da diarrea ed eritema alla cute dal dorso delle mani, del viso, del collo, seguìto da desquamazione. Attualmente si lagne di pesantezza al capo, cefalea, vertigini, ronzii, prostrazione grande delle forze; alvo diarroico. Cute del dorso delle mani sottilissima, atrofica, bruno-rossiccia, desquamantesi. Ha sempre fatto grande uso di polenta e pane di maiz.

Globuli rossi 4,600,000. Globuli bianchi 7750. Emoglobina 85. Emazie normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 67. Linfociti 12,7. Grandi mononucleari 16,7. Forme di passaggio 0,6. Eosinofili 3 %.

Caso XXXI. — V... G..., d'anni 56, da Gorgonzola, contadino. Da 5 anni è colto ogni primavera da eritema alla cute del dorso delle mani e dei piedi, accompagnato da debolezza generale intensa, confusione mentale e diarree profuse. Ha sempre fatto grande uso di polenta e pane di maiz.

Globuli rossi 5,000,000. Globuli bianchi 4650. Emoglobina 100. Emazie di forma ed aspetto normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 59. Linfociti 25. Grandi mononucleari 13,4. Forme di passaggio 0,6. Eosinofili 2 %.

Forma grave. — Caso XXXII. — B... L..., d'anni 63, da Inzago, contadino. Padre morto di pellagra Fino a 4 anni or sono si è sempre nutrito esclusivamente di polenta, pane di maiz, poco latte e verdure. Ebbe 10 figli, otto dei quali morti bambini. Da 30 anni ha ogni primavera manifestazioni cutanee tipiche al dorso delle mani ed agli avambracci. Mai sintomi a carico dell'apparato digerente. Ha aspetto stupido, sguardo torvo, sospettoso, in attitudine diffidente. Assai di frequente è colto da vaniloquî, commette stranezze, ha allucinazione della sfera acustica, tendenza al delirio persecutorio.

Globuli rossi 2,500,000. Globuli bianchi 3200. Emoglobina 80. Emazie in condizioni normali. Formola leucocitaria: Neutrofili 69. Linfociti 19. Grandi mononucleari 9,4. Forme di passaggio 0,6. Eosinofili 2 %.

Caso XXXIII. — C... G..., d'anni 61, da Bertonico, giornaliero. Trent'anni or sono prime manifestazioni cutanee primaverili (dorso delle mani e dei piedi), rinnovatesi nelle primavere successive, quasi sempre accompagnate da gravi disturbi gastro-enterici, con diarree ostinate. Parecchie volte fu colto anche da turbe nervose gravi, con delirio persecutorio, per cui fu ricoverato al Manicomio di Mombello per ben tre volte. Attualmente non v'ha eritema in atto; la cute del dorso delle mani è però tesa, liscia, assai pigmentata; diarree profuse; stato di confusione mentale con irrequietezza grave e disturbi sensoriali.

Globuli rossi 2,500,000. Globuli bianchi 3500. Emoglobina 80. I globuli rossi si presentano di aspetto e forma normale. Formola leucocitaria: Neutrofili 57,3. Linfociti 26,3. Grandi mononucleari 13,7. Forme di passaggio 0. Eosinofili 2,7 %.

Caso XXXIV. — E... E..., d'anni 50, da Colnago, contadino. Fino a 20 anni si nutrì quasi soltanto di maiz spesso guasto; in seguito alimentazione mista ma sempre prevalentemente maidica. Da parecchi anni manifestazioni cutanee tipiche al dorso delle mani, rinnovantesi ogni primavera. A queste due anni or sono si aggiunsero disturbi dell'apparato digerente con stipsi ostinata. Attualmente è in stato di estrema debolezza, è colto di frequente da capogiri, obnubilamento, ambliopie; da un mese presenta edemi agli arti inferiori. L'addome è tumido, dolente alla palpazione. La lingua è arrossata, depitelizzata. La cute del dorso delle mani e della faccia esterna degli avambracci è a tinta terrea, arida, mal sollevabile in pliche, con evidente desquamazione lamellare ed a piccoli lembi.

Globuli rossi 2,480,000. Globuli bianchi 5400. Emoglobina 65. Non emazie nucleate nè con granulazioni basofile, qualche poichilocita. Formola leucocitaria: Neutrofili 77,6. Linfociti 7,3. Grandi mononucleari 7,5. Forme di passaggio 6,6. Eosinofili 1 %.

Durante la degenza in Clinica si assiste ad un progressivo deperimento delle forze del paziente; la nutrizione divente sempre più difficile; gli edemi aumentano. L'a. viene a morte il 4 giugno in uno stato di profonda cachessia.

CASO XXXV. — S... F..., d'anni 40, da Legnaro, stradino. Madre morta di pellagra. Nutrizione abituale quasi soltanto maidica, con poco latte e verdure. A 20 anni per la prima volta eritema primaverile alla cute del dorso delle mani, sempre ripetutosi nelle successive primavere, con accompagnamento di disturbi gastro-enterici. Questi da due anni si sono fatti sempre più intensi, sì che attualmente il paziente trovasi in stato di profonda denutrizione, cute pallida, asciutta, lucida e ridotta di spessore al dorso delle mani e dei piedi. Addome tumido, diarrea profusa, cefalea abituale, vertigini, estrema debolezza.

Globuli rossi 4,000,000. Globuli bianchi 4900. Emoglobina 100. Nulla di notevole a carico delle emazie. Formola leucocitaria: Neutrofili 64. Linfociti 14,7. Grandi mononucleari 18. Forme di passaggio 0,6. Eosinofili 2,7 %.

CASO XXXVI. — V... R..., d'anni 60, da Legnaro, contadina. Ha sempre condotta vita disagiata; nutrizione scarsa ed a base principalmente di maiz. Da 20 anni a questa parte è colta in primavera da eritema alla cute del dorso delle mani e dei piedi. Non ebbe mai disturbi gastro-enterici. A diverse riprese invece fu colta da turbe nervose con irrequietezza, allucinazioni gravi per cui venne ricoverata al Manicomio provinciale. Attualmente l'a. si trova in stato di grave prostrazione, di debolezza intensa; lieve confusione mentale, sguardo apatico, indifferente, sensorio ottuso. Al dorso delle mani eritema pellagroso tipico in atto; al dorso dei piedi invece l'eritema è già in via di desquamazione.

Globuli rossi 3,500,000. Globuli bianchi 4900. Emoglobina 55. Nulla di notevole a carico delle emazie. Formola leucocitaria: Neutrofili 65,4. Linfociti 19,6. Grandi mononucleari 13. Forme di passaggio 1. Eosinofili 1 %.

Condotta in tal modo a termine l'esposizione analitica dei singoli casi, vediamo ora di trarre se è possibile qualche considerazione sintetica sul comportamento della crasi sanguigna ed in modo speciale sulle modificazioni che presenta la formola leucocitaria nelle varie forme o meglio nei varî stadî morbosi della pellagra.

L'ipoglobulia e la diminuzione del tasso emoglobinico, constatate da tempo da una lunga serie di AA. (Lombroso, Sepilli, Agostini, Babes e Sion, Carletti, D'Ancona e Randi, ecc.) si riscontrano bensì in un buon numero di casi di pellagra, ma sono lungi dal presentarsi come un fatto costante, anche se non caratteristico. Fatta anzi astrazione dei casi gravi noi abbiamo riscontrato ipoglobulia e diminuzione del tasso emoglobinico in un numero di casi relativamente limitato, quando si considerino le condizioni tristissime, miserabili anzi di vita della maggior parte dei nostri ammalati. E precisamente su 31 casi, comprendenti le forme medie, le lievi, e le due forme prepellagrose, si è riscontrato ipoglobulia manifesta e diminuzione del tasso emoglobinico solo in 12 malati; assai più alta invece, e lo si capisce facilmente, è la percentuale nelle forme gravi di pellagra, nelle quali uno stato di oligoemia, spesso profondo, si può considerare come quasi costante. Dei cinque ammalati di pellagra grave difatti, venuti alla nostra osservazione, soltanto in uno la crasi sanguigna poteva considerarsi in buone condizioni.

Ad ogni modo quando nella pellagra si riscontra uno stato oligoemico, anche grave, l'ipoglobulia e la diminuzione del tasso emoglobinico vanno sempre di pari passo; alla diminuzione del numero dei globuli rossi fa riscontro cioè una corrispondente diminuzione del tasso emoglobinico, di modo che il valore globulare si conserva, nella grande maggioranza dei casi, entro limiti normali.

Dal punto di vista morfologico i globuli rossi ben poche modificazioni presentano e ben di rado dalla loro forma e struttura normali. Solo in pochi casi, e più

specialmente in quelli nei quali lo stato oligoemico è più accentuato, si riscontrano all'esame a fresco, con o senza colorazione vitale, globuli rossi di dimensioni superiori e più spesso inferiori alla norma (microciti). La poichilocitosi poi, sulla quale hanno insistito quasi tutti gli studiosi che si sono occupati dell'ematologia della pellagra affermandone la frequenza e la diffusione grande, non venne da noi osservata in modo manifesto che in solo caso (n. 16); in tutti gli altri casi la forma delle emazie non ci presentò modificazioni degne di speciale rilievo.

In nessun caso mai ci fu poi dato di riscontrare la frequenza di emazie nucleate, che sarebbero invece state osservate da Walker e, nella pellagra sperimentale, da Savini-Loiani; così pure costantemente negativa riuscì la dimostrazione di globuli rossi con granulazioni basofile, per quanto le ricerche siano state molto accurate e numerose, specialmente nei casi di più accentuata oligoemia, sia nei preparati colorati con il bleu di metilene alcalino, sia in quelli trattati con la soluzione di Giemsa o con l'Unna-Pappenheim, che come è noto servono benissimo per la dimostrazione delle granulazioni basofile. In qualche caso invece venne osservata policromatofilia dei globuli rossi, alcune emazie cioè, invece di assumere il colore acido si tingono, per quanto debolmente, col colore alcalino.

In complesso quindi le alterazioni dei globuli rossi, sia nella loro forma che nel loro numero e nel contenuto emoglobinico non presentano nessun carattere specifico, non solo, ma sono anche di assai scarsa importanza.

Per quanto riguarda le piastrine queste pure si mostrarono quasi sempre morfologicamente normali: il loro numero, sebbene non si siano istituiti appositi conteggi, ci è sembrato in alcuni casi in lieve aumento, analogamente a quanto avrebbero osservato Perroncito e Vidoni-Gatti.

Passiamo ora al modo di comportarsi dei leucociti e della formola leucocitaria nella pellagra, che senza alcun dubbio presentano maggiore interesse ed una importanza di gran lunga superiore. Consideriamo innanzi tutto il numero complessivo dei leucociti, presi in blocco, senza distinzione cioè dei vari tipi. Secondo alcuni osservatori (Gabrescu, Slatineanu, Perroncito, Savini-Loiani) nella pellagra si avrebbe una più o meno marcata leucocitosi, questa invece sarebbe rara per Lavinder e mancherebbe del tutto secondo Carletti. Le nostre osservazioni porterebbero una conferma a quest'ultimo modo di vedere. In un solo caso difatti (n. 3) abbiamo osservata una modesta leucocitosi, in tutti gli altri il numero dei leucociti si aggira entro le cifre normali: in qualche caso anzi si abbassa notevolmente sotto la norma, in modo tale da potersi parlare di vera leucopenia (nn. 11, 16 e 24). Il rapporto numerico tuttavia fra globuli rossi e globuli bianchi si mantenne pressochè inalterato in tutte le singole osservazioni.

Se però il numero totale dei leucociti si conserva nei limiti normali, subiscono invece variazioni numeriche notevoli i vari tipi di leucociti, si modifica cioè, e spesso profondamente, quella che con linguaggio improprio si è convenuto di chiamare la formola leucocitaria. Sono queste modificazioni della formola leucocitaria che rappresentano certamente la parte più importante e più interessante dell'ematologia della pellagra.

Prima di entrare in questo argomento ricorderemo ancora che non ci è stato

possibile confermare il fatto osservato da Peserico e più tardi da Vidoni e Gatti. Secondo questi AA. nei pellagrosi molti leucociti neutrofili, a parità di condizioni e nello stesso preparato, di preferenza con la colorazione di May-Grünwald, presenterebbero il protoplasma colorato con una tinta diversa da quella che assumono normalmente, avvicinandosi secondo Peserico alla colorazione degli eosinofili: mentre Vidoni e Gatti tendono ad accostarli alla categoria dei leucociti jodofili.

Nelle nostre ricerche, ripetiamo, non abbiamo mai osservato questo comportamento metacromatico dei polimorfi neutrofili, anche nelle preparazioni colorate col metodo di May-Grünwald ed espressamente eseguite per il controllo di questo reperto. Così pure la ricerca delle granulazioni jodofile nei leucociti polinucleati fu sempre negativa; in alcuni casi invece con la colorazione vitale secondo il metodo di Cesaris Demel potemmo osservare numerosi leucociti con piccole granulazioni sudanofile.

Nell'esporre le singole formule leucocitarie dei casi venuti alla nostra osservazione si è tenuto conto soltanto delle principali categorie di leucociti, e precisamente dei polimorfi neutrofili, dei linfociti, dei grandi mononucleari, degli eosinofili e delle forme di passaggio; si sono invece trascurate le *Mastzellen*, perchè in nessun caso mai hanno presentato variazioni degne di nota dalla percentuale normale (0.5 %).

Così pure in nessun caso mai ci siamo incontrati in leucociti aventi speciale significato patologico (mielociti, mieloblasti, *Plasmazellen*, *Reizungsformen*, ecc.).

Le singole formole leucocitarie presentano delle variazioni, talora anche notevoli, da caso a caso; i fatti principali però che verremo ora esponendo si riscontrano in modo costante, sebbene non sempre con la stessa accentuazione, in tutti i singoli casi; si direbbe anzi che nelle varie forme o meglio nei varî stadî di pellagra la formola leucocitaria oltre i caratteri comuni presenti anche delle note speciali. È per queste considerazioni particolarmente che si è creduto opportuno stabilire quelle che si potrebbero chiamare le formule leucocitarie-tipo per ognuna delle forme sopra ricordate di pellagra, deducendole dalla media delle singole osservazioni eseguite, trascurando, come è naturale, la forma o condizione prepellagrosa dato il piccolo numero di osservazioni eseguite.

Forma lieve: Neutrofili 61. Linfociti 17. Grandi mononucleari 18. Forme di passaggio 1. Eosinofili 3 %.

Forma media: Neutrofili 58. Linfociti 21. Grandi mononucleari 15,3. Forme di passaggio 1,7. Eosinofili 4 %.

Forma grave: Neutrofili 67. Linfociti 17,3. Grandi mononucleari 12,2. Forme di passaggio 1,5. Eosinofili 2 %.

Un fatto risulta subito evidente e costante da queste cifre: la notevole diminuzione nel numero dei polimorfi neutrofili e per contro il progressivo aumento dei grandi mononucleari. Questo fenomeno poi particolarmente manifesto nelle forme iniziali e medie di pellagra, va invece attenuandosi nelle forme gravi; la leucopenia neutrofila difatti raggiunge il suo grado maggiore nella forme prepellagrose (57.5 %) mentre è segnata da una cifra di poco inferiore alla normale nelle forme di pellagra grave (67 %). Così pure l'aumento dei grandi mononucleari massimo

(18 %) nella forma lieve, va diminuendo, per quanto sia sempre rappresentato da una cifra notevole, nelle forme di pellagra grave (12,2 %).

I linfociti sono talora in lieve diminuzione; nei limiti normali invece gli eosinofili e le forme di passaggio.

In complesso quindi nelle varie forme di pellagra accanto ad una costante diminuzione dei polimorfi neutrofili, ad una vera leucopenia neutrofila, si nota uno spiccato aumento nel numero dei grandi mononucleari, fatto sul quale, come si è già visto, ha specialmente richiamato l'attenzione degli studiosi il Sambon. Nella pellagra perciò v'ha indubbiamente una manifesta tendenza all'inversione della formola leucocitaria, all'aumento cioè dei mononucleati di fronte o meglio di pari passo alla diminuzione dei polinucleati, analoga, per quanto e lo si capisce assai facilmente entro limiti molto più modesti, a quella che è stata di recente dimostrata nell'inanizione sperimentale (Argonet e Billard). È quindi probabile che lo stato di denutrizione, in molti casi grave, che si riscontra assai di frequente nei pellagrosi, e che era pressochè costante nei nostri ammalati, abbia una parte forse anche notevole nello stabilirsi di questa speciale modificazione della formola leucocitaria.

La tendenza ora ricordata all'inversione della formola leucocitaria modesta in alcuni casi, raggiunge in altri proporzioni notevoli; il normale rapporto (3 ad 1) fra poli- e mononucleati scende difatti spesso a 2 a 2 ed a valori anche minori: 1 a 2 (caso n. 8).

Il numero dei polimorfi neutrofili solo in pochi casi (5 volte in 36 osservazioni) venne riscontrato nei limiti normali, nella grande maggioranza dei casi esso scende notevolmente fino a raggiungere talora valori bassissimi (36,6 %).

Costante è invece, per quanto in proporzioni diverse, l'aumento dei grandi mononucleari, che da un minimo di 6 possono salire fino a 37,5 %, pur non presentando mai in nessun caso, come del resto si verifica anche per tutte le altre categorie di leucociti, modificazioni nella loro forma o nella loro struttura normale. Come si è già ricordato, questo comportamento inverso dei neutrofili e dei grandi mononucleari più spiccato nelle forme iniziali e lievi di pellagra, va facendosi meno accentuato pur esistendo sempre nelle forme di pellagra grave

Il numero dei linfociti, e lo si è già ricordato a proposito delle formole leucocitarie-tipo, non presenta variazioni dalla norma degna di rilievo. Nelle nostre ricerche non abbiamo quindi potuto confermare la linfocitosi notata da Peserico, da Carletti e da Vidoni e Gatti. In un sol caso difatti (osservazione n. 16) si può dire esistesse una vera linfocitosi, in tutti gli altri il numero dei linfociti o si aggirava nei limiti normali o era inferiore alla norma. Più che di un aumento quindi si dovrebbe parlare se mai di una lieve diminuzione dei linfociti nella pellagra.

Le forme di passaggio variano nelle nostre osservazioni entro i limiti normali o di poco superiori alla norma. Gli eosinofili invece se si mantengono entro i limiti normali nelle cifre medie sopra esposte, si presentano invece in aumento, talora anche notevole, in alcuni casi speciali.

Sul comportamento degli eosinofili nella pellagra i pareri degli studiosi sono diversi; mentre alcuni difatti (Fratini, Fiorini e Gavini, Savini-Loiani) affermano di aver trovato eosinofilia, altri invece ritengono che gli eosinofili siano scarsissimi

nella pellagra (Carletti, Vidoni e Gatti). Nelle nostre ricerche, come si è detto, il numero medio degli eosinofili nelle varie forme di pellagra non presenta variazioni dalla norma degne di nota.

Per contro in alcuni casi abbiamo riscontrato eosinofilia modesta ed in qualche caso anche notevole, fino a raggiungere un massimo del 10,1 %. In parte di questi casi però l'eosinofilia era giustificata dalla presenza di numerose uova di ascaridi (nn. 2, 12, 17, 26, o di larve di anguillula nelle feci (n. 16): in tutti i rimanenti casi di eosinofilia manifesta v'erano manifestazioni cutanee in atto (nn. 15, 20, 22, 27). Solo eccezionalmente anzi si è osservato eritema in atto senza che fosse accompagnato da eosinofilia, in questi rarissimi casi poi l'eritema era già arrivato alla fase desquamativa, nè questo deve meravigliare perchè è ben nota l'eosinofilia che spesso accompagna molte malattie della pelle. Si può quindi affermare che il numero degli eosinofili nelle varie forme di pellagra si aggira entro i confini normali, quando non vi siano manifestazioni cutanee in atto, oppure quando non intervengano altri fattori morbosi (parassiti intestinali, sifilide, ecc.) che possano di per sè giustificare l'aumento dei leucociti eosinofili.

Ammesso che nella pellagra si verifichi costantemente un aumento nel numero dei grandi mononucleari ed una corrispondente diminuzione nel numero dei polimorfi neutrofili, vediamo ora quale significato e quale importanza si può attribuire a questo fenomeno.

Si è già ricordato come Sambon basandosi su questo fatto ne traesse argomento a favore della sua ipotesi sull'etiologia della pellagra, dell'ipotesi cioè che fa della pellagra una malattia parassitaria e più precisamente una malattia da protozoi. Altri invece attribuiscono allo stesso fatto una speciale importanza per la diagnosi differenziale degli eritemi pellagrosi dalle forme similari di natura diversa.

Perchè queste affermazioni possano avere un reale valore, bisognerebbe che la modificazione sopra ricordata dalla formola leucocitaria fosse non solo costante, ma anche caratteristica della pellagra e più specialmente dell'eritema pellagroso; nello stesso tempo poi essa dovrebbe trovare sicuro e facile riscontro in molte manifestazioni morbose di natura sicuramente protozoaria. Solo a queste condizioni la spiccata mononucleosi con corrispondente leucopenia neutrofila che si osserva nella pellagra acquisterebbe una notevole importanza teorica e pratica. In realtà però il reperto è ben lungi dall'essere caratteristico di questa malattia; l'aumento dei leucociti grandi mononucleati si riscontra difatti assai di frequente nel vaiolo, specialmente quando le manifestazioni cutanee sono imponenti; nella malaria pure si ha spesso aumento dei mononucleari e delle forme di passaggio; la mononucleosi poi è particolarmente spiccata e frequente nelle forme di leucemie linfatiche. L'importanza diagnostica infine del reperto ematologico in discorso ha ricevuto una forte scossa dalla dimostrazione che in molti casi di alcoolismo cronico si osserva aumento dei leucociti mononucleari (Léfas) e più specialmente quando sono accompagnati da evidenti manifestazioni eritematose (Vidoni e Gatti).

Date queste osservazioni è facile comprendere come il fatto di trovare mononucleosi costante nel Kala-azar e nel bottone d'Oriente, malattie di natura protozoaria appartenenti al gruppo delle Leishmaniosi, non possa certo costituire un

buon argomento a sostegno dell'ipotesi che fa della pellagra una malattia da protozoi e più precisamente da sporozoi (Sambon)

È invece più probabile quando si tengano presenti le modificazioni sopra ricordate, che si osservano nella formola leucocitaria durante il corso dell'inanizione, che il reperto ematologico con tanta costanza osservato nella pellagra, trovi la sua principale se non esclusiva ragione d'essere, nello stato di nutrizione deficiente e più spesso di grave denutrizione in cui versano con tanta frequenza i pellagrosi, sia per le condizioni quasi sempre misere di vita sia per la natura stessa della malattia, che sì gravi lesioni determina nella nutrizione dell'organismo.

Ricorderò a questo proposito le recenti ed assai interessanti ricerche di Preti e Pollini; i quali, studiando gli stessi ammalati che hanno servito per le nostre indagini, sono riusciti a dimostrare che nel pellagroso alcune azioni fermentative della digestione o non si compiono affatto, oppure si svolgono in modo anormale.

Conclusioni. — L'ipoglobulia e la diminuzione del tasso emoglobinico accompagnano, procedendo di pari passo, con una certa frequenza, ma non in modo costante, le forme di pellagra media e lieve, sono invece retaggio abituale della pellagra grave. Mancano in ogni caso lesioni apprezzabili nella morfologia delle emazie (forma, volume, struttura). Normale è pure il comportamento delle piastrine. Il numero dei leucociti ed il loro rapporto coi globuli rossi si mantengono entro i limiti abituali, con tendenza in alcuni casi ad una lieve leucopenia. Profondamente modificati sono invece i rapporti fra le varie categorie di leucociti, che conservano però sempre inalterate le loro caratteristiche strutturali. In tutte le osservazioni eseguite si è constatato aumento sempre notevole e spesso anche cospicuo dei grandi mononucleari con corrispondente diminuzione dei polimorfi neutrofili. Entro i limiti normali si mantengono invece i linfociti, con tendenza se mai alla diminuzione, le forme di passaggio e le *mastzellen.* Pure entro i limiti normali si mantengono gli eosinofili, salvo nei casi con manifestazioni cutanee tipiche in atto, nei quali sempre si osserva un modico grado di eosinofilia. La mononucleosi spiccata e la corrispondente leucopenia neutrofila, pur osservandosi costantemente in tutti i casi di pellagra, non possono però essere considerate come fenomeni caratteristici di questa malattia; piuttosto poi che come indici della natura protozoaria della malattia esse si devono probabilmente mettere in rapporto allo stato abituale di denutrizione in cui si trovano i pellagrosi.

***

Approfittando degli stessi ammalati che ci hanno servito per le indagini ematologiche abbiamo anche istituito una serie di ricerche batteriologiche sul sangue dei singoli pazienti. La batteriologia della pellagra riceveva alcuni anni or sono particolare impulso dalle ricerche di Tizzoni, che fondava anzi su di esse una nuova dottrina sulla tanto discussa etiologia della pellagra. Fin dal 1906 difatti Tizzoni e Fasoli riuscivano ad isolare dal sangue, dal liquido cefalo-rachidiano e dagli organi di individui affetti o morti da forme di pellagra grave (follia pellagrosa, tifo pellagroso), un particolare microrganismo patogeno per gli animali. Più

tardi con lo stesso germe Tizzoni e Panichi determinavano sperimentalmente l'infezione nelle cavie, anche somministrandolo per via gastrica, purchè gli animali venissero alimentati almeno parzialmente con maiz.

In comunicazioni successive l'illustre patologo di Bologna confermava ed estendeva ampiamente queste ricerche esponendo tutte le caratteristiche morfologiche e biologiche del microrganismo, che affermava essere la causa della malattia (*streptobacillus pellagrae*). Anche dal sangue delle cavie infette dalle feci dei pellagrosi comuni Tizzoni riusciva ad isolare il germe specifico. Dal sangue invece degli ammalati di forme comuni di pellagra solo eccezionalmente fu possibile d'isolare un microrganismo simile a quello specifico; i trapianti però restano sterili. Infine anche dal maiz guasto Tizzoni riuscì ad isolare un germe presentante gli stessi caratteri morfologici e biologici di quello che si riscontra negli individui pellagrosi, e come questo patogeno per le cavie, sempre purchè all'alimentazione solita di questi animali venga aggiunta farina di maiz. Questi reperti altamente interessanti non mancarono naturalmente di suscitare vivaci discussioni: scarse invece e non sempre concordanti furono le esperienze di controllo e di conferma a motivo certamente delle numerose difficoltà che si incontrano nella tecnica e più ancora nella scelta del materiale opportuno. Accanto difatti alle conferme di J. Wolfe e di Ramella, quest'ultime poi poco dimostrative e convincenti, sia per lo scarso numero dei casi studiati, che per la tecnica seguìta (semine dal sangue raccolto sterilmente dall'orecchio), vi sono i reperti negativi di Perroncito, il quale da numerose colture eseguite da due autopsie di pellagra e dal sangue di dieci pellagrosi, in un solo caso ottenne sviluppo di un piccolo bacillo, non presentante affatto i caratteri dello streptobacillo di Tizzoni.

Affatto recentemente Tizzoni affermava poi che i microrganismi specifici isolati sia dalle forme acute e rapidamente mortali, come dalle forme comuni di pellagra ed iniettati sotto cute sono patogeni per le scimmie e ne determinano spesso la morte, provocando lesioni dell'intestino, dei reni, della cute, della milza e del fegato, quali si verificano nella pellagra umana. E più recentemente ancora eseguendo alcune ricerche intese alla dimostrazione dell'esistenza di una precipitina specifica nel sangue dei pellagrosi, Tizzoni riusciva ad isolare direttamente dal sangue di un'ammalata di pellagra comune il germe specifico.

Data l'importanza di questi reperti e l'autorità grande del ricercatore ci è sembrato opportuno istituire con lo stesso indirizzo una serie di indagini negli ammalati di pellagra venuti alla nostra osservazione. Veramente sarebbe stata nostra intenzione che queste indagini fossero complete per ognuno dei 34 casi osservati, seguendo passo passo la tecnica usata da Tizzoni. Purtroppo questo non fu possibile per ragioni indipendenti dalla nostra volontà e più precisamente per il troppo breve periodo di tempo in cui gli ammalati ebbero ricovero in Clinica. Per questo motivo fummo costretti a limitare le nostre ricerche al sangue dei pellagrosi, trascurando completamente lo studio batteriologico delle feci e l'innesto negli animali. Se però questa lacuna può diminuire l'importanza delle nostre ricerche, e non permette certo di contrapporle a quelle complete ed esaurienti di Tizzoni, esse tuttavia conservano sempre un notevole significato, sia per la costanza

dei reperti ottenuti, sia per il fatto che anche in casi di pellagra comune, Tizzoni, come si è visto, sarebbe recentemente riuscito ad isolare il germe specifico direttamente dal sangue.

La tecnica seguìta fu la solita di queste ricerche: salasso eseguito con siringa da 10 cmc. e con tutte le cautele di sterilità da una vena della piega del cubito, semina in parecchi tubi, per ogni singolo caso, di brodo comune, di agar, di liquido ascite e di liquido di Raulin. Osservazione quotidiana delle colture da 24 ore fino a 10 giorni dalla loro esecuzione; in molti casi trapianti in tubi nuovi di brodo e di agar comune; osservazione microscopica della quasi totalità delle semine eseguite.

In tutti i casi di pellagra grave ed in alcuni fra i casi di pellagra media e lieve, che verranno in seguito indicati, presentanti tipiche manifestazioni cutanee, enteriche o nervose, oltre le già indicate, vennero anche eseguite semine, sia in sangue defibrinato di coniglio, che facendo uso di un procedimento di tecnica seguìto da Tizzoni; lasciando cioè coagulare in tubo sterile il sangue raccolto col salasso e aspirandone il siero, aggiungendo al coagulo 10 cmc. di brodo comune e passando in termostato. Nei casi infine in cui lo si ritenne opportuno le semine del sangue vennero ripetute a distanza di qualche giorno.

La costanza dei risultati ottenuti da tutte le semine eseguite, e furono diverse centinaia, permette un'esposizione sintetica.

Nei 34 casi delle varie forme di pellagra sopra esposte, in cui vennero eseguite semine con la tecnica indicata — in 2 casi (n. 20 e 25), per ragioni indipendenti dalla nostra volontà le ricerche batteriologiche non furono possibili — ottenemmo risultati costantemente negativi. E più precisamente tutte le semine eseguite direttamente dal sangue riuscirono sterili anche osservate a parecchi giorni di distanza — e pure ugualmente sterili si dimostrarono i trapianti successivi fatti in parecchi casi — salvo due.

Nel caso n. 1 difatti (forma prepellagrosa) dalla semina eseguita in brodo si ebbe modesto sviluppo di cocchi, che nei trapianti successivi si dimostrarono, per tutti i loro caratteri morfologici e culturali, appartenenti allo stafilococco piogene albo. Analogamente nel caso 7 (forma lieve) dalle semine in brodo ed in agar si ebbe sviluppo in coltura pura di un germe che fu facile identificare con lo stafilococco piogene aureo. In entrambi i casi gli innesti eseguiti sottocute nelle cavie diedero luogo a formazione di tipici ascessi.

Che in questi due casi si trattasse di inquinamento delle colture oltre che dalle specie microbiche isolate, e dal fatto che solo alcune e non tutte le semine eseguite contemporaneamente riuscirono positive è provato anche da ciò: che le semine fatte a qualche giorno di distanza, naturalmente con sangue di nuovo prelevato, riuscirono tutte sterili.

Nei 5 casi di pellagra grave (n. 32-36), ed in alcuni fra i casi di pellagra media con manifestazioni cutanee od enteriche tipiche (nn. 11, 13, 16, 17, 22, 23 e 24) oltre le già ricordate, vennero eseguite anche semine speciali in sangue defibrinato di coniglio e col procedimento sopra indicato di Tizzoni; in tutti questi casi pure il reperto fu costantemente negativo. Anche l'esame microscopico in-

fine che venne eseguito in tutti i casi per le semine speciali sopra ricordate ed in parecchie semine fatte nei comuni terreni di coltura, dette sempre risultato negativo.

Ricorderemo da ultimo un fatto già osservato da Tizzoni e che abbiamo potuto confermare nelle nostre ricerche: il sangue dei pellagrosi cioè emolizza molto rapidamente nella grande maggioranza dei casi e più specialmente nelle forme medie di pellagra e nei casi di pellagra grave.

Conclusioni.

Dalle ricerche ora espôste possiamo quindi concludere: che dal sangue dei pellagrosi, si tratti di forme iniziali, di forme conclamate ed anche di forme gravi di pellagra non riuscimmo mai ad isolare direttamente, sia nei mezzi comuni di cultura, che in quelli speciali, microrganismi di qualsiasi natura.

LAVORI CITATI.

1. Agostini. *Sulla isotonia del sangue negli alienati.* Riv. sperimentale di Freniatria, 1892.
2. Argonet et Billard. *Inversion de la formule leucocytaire sous l'influence de l'inanition.* Comptes-Rendus de la Société de Biologie, Paris, 1911.
3. Babes u. Sion. *Die Pellagra.* Nothnagel spez. Pathol. u. Ther., Bd. 24, 2.
4. Carletti. *Contributo alla ematologia della pellagra.* Padova, 1903.
5. Id. *Etiologia della pellagra. L'ipotesi di L. W. Sambon.* Gazzetta degli Ospedali e Cliniche, 1911, n. 64.
6. D'Ancona e Randi. *Comunicazione preventiva di uno studio clinico-ematologico sulla pellagra.* Bergamo, 1898.
7. Fiorini e Gavini. *Contributo allo studio della formola emo-leucocitaria nei pellagrosi.* Riv. crit. di Clin. medica, 1901. n. 45-47.
8. Fratini. *Il reperto ematologico nei pellagrosi.* Riv. pellagr. ital., 1907.
9. Gabresco et Slatinéanu. *Examen du sang et du liquide céphalorachidien dans la pellagre.* Comptes-Rendus de la Soc. de Biol., 1907, p. 218.
10. Grigorescu e Galasescu. Citato da Terni. Atti del III Congresso pellagrologico italiano, 1907.
11. Lavinder. *Ematologia della pellagra.* Riv. pellagr. ital., 1910.
12. Lombroso. *Trattato profilattico e clinico della pellagra.* Bocca, Ed., Torino, 1902.
13. Lucatello. *Contributo all'ematologia della pellagra.* Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 134, 1901.
14. Perroncito A. *Studii sulla pellagra. Note epidemiologiche, I e II.* Boll. Soc. med. chirurg., Pavia, 1910.
15. Peserico. *Sulla morfologia del sangue nei pellagrosi.* Il Morgagni, 1907.
16. Preti e Pollini. *Di alcune azioni fermentative nella pellagra.* La Riforma medica, 1911, n. 27.
17. Ramella. *Ricerche batteriologiche sul sangue del pellagroso.* Atti IV Cong. pellag. ital., 1909.
18. Sambon. Citato da Terni. Atti III Congr. pellag. ital., 1907.
19. Savini-Loiani. *Studi ematologici sulla pellagra sperimentale.* Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche, 1908, n. 107.
20. Sepilli. *Ricerche sul sangue dei pellagrosi.* Rivista sperimentale di freniatria, 1882.

21. TERNI. *Nuove cognizioni sulla etiologia della pellagra.* Atti III Congresso pellag. ital., 1907.
22. TIZZONI e FASOLI. *Saggi di ricerche batteriologiche sulla pellagra.* Mem. R. Accad. Lincei, vol. VI, 1906.
23. TIZZONI e PANICHI. *Ulteriori ricerche sperimentali sulla pellagra.* Acc. delle Scienze di Bologna, 1907.
24. TIZZONI. *Intorno alla patogenesi ed etiologia della pellagra.* Bollettino del Ministero A. I. C., 1909, gennaio.
25. ID. *Intorno alla patogenesi ed etiologia della pellagra. II serie di ricerche.* Bollettino del Ministero A. I. C., 1909, dicembre.
26. ID. *Sulla possibilità di trasmettere la pellagra alla scimmia.* Pathologica, 1911, n. 55.
27. ID. *Sulla esistenza di una precipitina specifica nel sangue dei pellagrosi.* Pathologica, 1911, n. 59.
28. VIDONI e GATTI. *Ricerche ematologiche negli alienati (Contributo allo studio del sangue dei pellagrosi).* Riv. pellag. ital., 1910.
29. WALKER. Journal of the Amer. med. Assoc., 1909.
30. WOLFE. South Atlantic Quarterly, 1910.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Ricerche sulla funzionalità gastrica nei pellagrosi

del dott. P. MASSERINI, assistente volontario.

Sulla pellagra possediamo scarsi dati di fatto, sia relativi all'etiologia, sia relativi alla clinica.

L'etiologia si dibatte tra le teorie che davano la massima importanza al vitto alterato e singolarmente al mais, e le teorie che ne ripongono la causa in agenti parassitari (Alessandrini, Sambon). Ma noi vogliamo fare astrazione da tutte le ipotesi sulle cause della pellagra, il cui esame ci tratterrebbe a lungo, ma non ci condurrebbe a conclusioni positive.

Abbiamo pensato fosse utile raccogliere dei dati di fatto nel campo clinico poichè anche qui le nostre conoscenze sono poco definite.

I sintomi propri della pellagra si sogliono ricondurre a tre gruppi, che alcuni ritennero caratterizzare tre stadî diversi della malattia: manifestazioni cutanee, gastrointestinali e nervose.

Le più salienti sono l'eritema e la desquammazione, che in primavera colpiscono le parti del corpo più esposte alla luce, specie del dorso delle mani e dell'avambraccio. Per le osservazioni diligenti di Strambio, preesisterebbe nel corpo dell'individuo quel qualunque fattore interno che è causa della malattia, sarebbero promosse dall'azione solare, in quanto che, se l'infermo evita il sole prima che la

pelle sia viziata, egli rimane esente dall'alterazione esterna. Le manifestazioni cutanee non sono in rapporto nè con la durata del male interno, nè con l'intensità di esso: dopo la primavera esse svaniscono, mentre per tutto l'anno la malattia continua, con periodi di remissione e di esacerbazione.

Per cui si deve concludere, che la desquammazione, promossa da una causa esterna che si può togliere o lasciare, non corrispondente alla gravità nè alle vicende della malattia, non sempre presente in essa, non può identificarsi con la pellagra: è un sintoma caratteristico ma non necessario.

I disturbi a carico del sistema digerente quali la pirosi, le eruttazioni, la bulimia, le gastralgie, i gravi disturbi intestinali, che sopravanzano nel quadro clinico gli altri sintomi in alcuni casi, fanno difetto in altri, e già Strambio menzionava che la « sordida » magrezza e la generale debolezza, che per l'inedia e le ostinate diarree può intervenire, non sempre affliggono il pellagroso, che spesso giunge al sommo del male e alla morte senza perdere della sua naturale corpulenza.

Non meno incostanti e più ancora proteiformi sono le perturbazioni nervose: la cefalea, le vertigini, le sensazioni termiche anormali, i disturbi della vista e dell'udito, i gravi sconcerti psichici, il delirio: non si presentano con alcuna costante successione nè con uniformità nel corso della malattia. Hanno poco di caratteristico.

E neanche può servire a individualizzare la pellagra la concomitanza delle manifestazioni cutanee con tali fenomeni nervosi; queste coincidenze « non hanno altro rapporto colla pellagra, se non nel dimostrare la connessione intima che lega i tessuti più nobili a quelli della cute » (Lombroso); gli alienati soffrono spesso di affezioni cutanee, ma non per questo un'affezione cutanea mista a pazzia può dirsi pellagra.

Nell'incertezza della fenomenologia, nella mancanza di altri dati propri della pellagra, la diagnosi è spesso poco evidente e risente in ogni caso dei criteri individuali. Eppure come si può entrare a discutere delle gravi questioni che intorno alla pellagra si agitano, se non si fissa come vanno individualizzati i singoli casi? Come si compone la statistica?

Il prof. V. Ascoli, direttore di questo Istituto, ha raccolto nelle sale parecchi pellagrosi, per far conoscere agli studenti questo morbo che ancora affligge insieme con la nostra parecchie provincie d'Italia.

Avendo notato come fossero frequenti nei pellagrosi alcuni sintomi relativi allo stomaco: senso di oppressione, sensaziona vaga di malessere e di pienezza, massime dopo i pasti, ma anche indipendentemente da questi, mi affidò l'incarico di verificare come si comportasse la funzionalità gastrica in questi ammalati.

Ho studiato la funzione secretiva e la funzione motoria del loro stomaco, esaminando:

1° lo stato dello stomaco e del suo contenuto al mattino a digiuno;

2° l'andamento della digestione gastrica.

Per raccogliere i dati necessari a concretare queste cognizioni, ho proceduto in ciascun ammalato ad una serie di ricerche con le seguenti modalità:

a) espressione e aspirazione al mattino a digiuno con la sonda di Faucher.

Già questa ricerca può fornire nozioni sulle attività motrici dello stomaco e sopra eventuali stati patologici, quali il catarro, condizioni secretorie irritative, secrezione continua del succo gastrico, ristagno e decomposizione degli alimenti;

b) lavature ripetute dello stomaco con soluzione fisiologica tiepida, fino a che il liquido fuoriuscisse quasi limpido, ed esame microscopico a fresco sul centrifugato dell'ultima acqua di lavatura.

Con questo esame miravo a portare direttamente l'osservazione sulle cellule dello stomaco o frammenti della sua mucosa, che eventualmente fossero uscite coll'acqua di lavatura. Questo genere di ricerche, iniziate da Rosontbach nel caso di tumori dello stomaco, generalizzate da Boas nella diagnosi delle affezioni gastriche, riprese con successo vario da Ewald, Riegel, Sahli, furono confermate recentemente nel loro valore da Marini a proposito del carcinoma;

c) somministrazione di pasti di prova ed estrazione del contenuto gastrico ad ore determinate;

d) esame quantitativo e qualitativo del contenuto gastrico estratto.

Per quanto riguarda la quantità, l'esame più volte ripetuto con parecchi pasti di prova, fornisce in modo approssimativo e sufficiente per la pratica, un punto d'appoggio per giudicare se la quantità è normale, aumentata o diminuita (Boas).

L'aspetto poi del contenuto istruisce sulla proprietà digestiva dei succhi: esso può presentarsi del tutto digerito, digerito in parte, completamente indigerito; può ancora rivelare la presenza di sostanze abnormi: muco, pus, sangue, ecc.; un eccesso di parte liquida rispetto alle sostanze solide; segni tutti che hanno il loro valore nella diagnosi delle affezioni gastriche.

Sul filtrato del contenuto gastrico ho praticato le ricerche su:

1° la reazione alla comune carta lacmoide;

2° la presenza di acido cloridrico libero, sia con la carta al rosso Congo, sia col reattivo di Gunsburg;

3° la eventuale presenza di acido lattico da fermentazione (col reattivo di Uffelmann);

4° l'acidità totale, titolando con la soluzione $^1/_{10}$ normale di soda in presenza di fenolftaleina.

I singoli esami li ho ripetuti più volte, praticando in ciascun ammalato da quattro a sei pasti di prova, per avere l'opportunità di esaminare di volta in volta, ad ore diverse dall'ingestione, l'andamento del lavoro dello stomaco e l'attività della sua secrezione.

La secrezione dell'acido cloridrico, che rappresenta come un indice per la secrezione del succo gastrico, essendo una funzione strettamente collegata al sistema nervoso (Paulow), varia non solo tra i diversi individui, ma anche in uno stesso individuo in giorni diversi, in momenti diversi della digestione e ancora per effetto di stimoli quantitativamente e qualitativamente diversi; per cui un concetto esatto sul suo modo di comportarsi non può essere stabilito con sicurezza con una sola prova.

Tra i numerosi pasti di prova, proposti a scopo diagnostico, mi sono attenuto a quello di Ewald: 50 gm. di pane, 300 cmc. di caffè annacquato; e a quello di

Riegel: scodella di minestra, bistecca di 150 gm., 50 gm. di purée di patate, un panino.

Ho scelto questi due pasti di prova, perchè sono tra i più facili a procurarsi, non richiedendo speciali preparativi, e anche per il fatto che, mentre col primo venivo a saggiare, come prova iniziale, la docilità dell'ammalato, e ad assicurarmi che cause speciali non mi ostacolassero prove ulteriori; col secondo, più abbondante e ricco in elementi proteici, mi fornivo mezzi sufficienti per trarre un concetto più largo sulle capacità funzionali dello stomaco, imponendo esso un maggiore lavoro all'organo.

Alla somministrazione dei pasti di prova, ho fatto precedere, in tre delle prove eseguite su ogni ammalato, l'esame dello stomaco a digiuno coll'espressione e le lavature, badando però a lasciar poi trascorrere due, tre ore tra queste manovre e la somministrazione del pasto, per far sì che l'organo, rimanendo nel frattempo in completo riposo, potesse ritornare alle condizioni abituali dello stato di digiuno.

I casi da me studiati nell'Istituto furono sei; tra questi però due, per presentare sintomi poco determinati e d'altra parte dati etiologici tali (alcoolismo) da spiegare per sè la massima parte di essi, considero incerti. Quantunque su di loro abbia proceduto alle ricerche come negli altri, ne tralascio l'esposizione per non portare l'incertezza nei dati raccolti.

Rimane così un gruppo esiguo di quattro casi; in compenso sono di diagnosi sicura. Non sono nemmeno molti gli esami che ho condotti a termine, essendo gli ammalati pervenuti nell'Istituto ad anno scolastico inoltrato.

Prima di pubblicare i miei risultati, avevo intenzione di estendere e intensificare ricerche nel prossimo anno scolastico portando lo studio sopra un numero maggiore di soggetti e occupandomi sulla digestione dei vari elementi dei pasti di prova, nonchè sulle funzioni intestinali.

Ma in questi ultimi tempi usciva nella *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche* sul medesimo argomento un lavoro del dott. Leo Cecconi; pure sull'argomento stesso pubblicavano il prof. Preti e il dott. Pollini due note, una nella rivista *Il lavoro* e un'altra sulla *Riforma Medica*. Riserbandomi ad ogni modo di completare il mio studio, ho ritenuto opportuno di rendere fin d'ora pubblici i miei risultati, in parte concordi e in parte discordanti da quelli dei colleghi di Padova e di Milano. Per accrescere i miei dati ho eseguito alcune ricerche anche fuori dell'Istituto. Per cortesia di un collega che conosce e diagnostica con precisione la pellagra, il dott. Bertolini, medico condotto di Zinasco, ho potuto avere a mia disposizione un secondo gruppo di cinque pellagrosi, che sono da anni sotto la sua competente osservazione. Nel suo ambulatorio ho potuto praticare su di essi un piccolo pasto, di Ewald.

Dispongo la esposizione delle mie ricerche in due gruppi.

I. Pellagrosi studiati nell'Istituto di patologia.

I. — Letto n. 2, C... A..., d'anni 58, contadino da Santa Cristina. Entra nell'Istituto l'11 maggio.

Nulla nel gentilizio; alimentazione prevalentemente maidica; non fu mai bevitore. Da 14 anni soffre di disturbi generali ad intervalli: debolezza, specie a carico

degli arti inferiori; sensazione soggettiva di confusione mentale, diminuzione del potere volitivo; cefalea. Senso di ambascia e di peso alla regione gastrica. In primavera da alcuni anni compare eritema e desquammazione alla cute del dorso delle mani e della fronte; verso l'aprile tali manifestazioni scompaiono. Irregolarità frequenti dell'alvo, ma mai veri periodi diarroici.

Presentemente l'individuo appare in condizioni generali depresse. La memoria e l'intelligenza sono sotto il normale; stato abituale di inquietudine. La cute al dorso delle mani e alla fronte è atrofica, lucente, cosparsa di pigmentazioni brune. Da parte del sistema digerente: stomaco di volume e posizione normali; il fegato deborda di un dito dall'arco costale, arriva in alto alla 5ª costa.

Alvo, urine normali.

Espressione colla sonda a digiuno:

16 maggio, si estraggono 26 cmc. di liquido trasparente, verdastro, a reazione acida, con qualche fiocco di muco.

20 maggio, non si trova nulla.

25 maggio, 12 cmc. di liquido spesso, limpido, a reazione acida.

Esame microscopico delle acque di lavatura:

Reperto negativo riguardo ad elementi della mucosa gastrica.

Scarsi leucociti; qualche colonia di bacilli puntiformi.

Num. d'ordine	Pasti di prova	Natura dei pasti	Ora di somministrazione e estrazione	Quantità estratta — cmc.	Aspetto del contenuto	Reazione	HCl libero	Acido lattico	Acidità totale riferita a HCl
1	16 maggio	Ewald	10 - 11	57	liquido con residui di pane	acida	presente	assente	1.095 ‰
2	20 id.	Riegel	12 - 15	75	liquido puriforme	id.	id.	id.	2.791 ‰
3	25 id.	Id.	12 - 14	210	liquido con residui di pane e carne	id.	id.	id.	2.482 ‰
4	29 id.	Id.	12 - 16	19	sostanza puriforme	id.	id.	id.	1.934 ‰

II. — Letto n. 4, T... P..., d'anni 51, contadino da Montecalvo (Voghera). Entra nell'Istituto l'11 maggio.

Nulla nel gentilizio. Alimentazione maidica; modico bevitore. Da un paio di anni accusa debolezza generale, malavoglia persistente, confusione mentale, spesso cefalea e vertigini; senso di peso all'epigastrio quasi continuo.

Nel febbraio ultimo scorso comparve arrossamento e desquammazione al dorso delle mani e sul naso, che durò circa un mese; nell'autunno scorso e in questa primavera periodi diarroici ostinati ad intervalli.

All'esame obiettivo si rileva lo stato di denutrizione dell'ammalato; intelligenza e memoria indebolite, apatia persistente. La cute al dorso delle mani mostra chiazze brunastre, è atrofica e lucente. Da parte del sistema digerente: il fegato sulla mammillare deborda di due dita dall'arco costale; lo stomaco è ingrandito e abbassato: la piccola curvatura passa al punto di mezzo tra l'appendice ensiforme e l'ombelico; la grande curvatura a due dita al disotto di questo.

Alvo e minzione regolari.

Espressione colla sonda a digiuno:

16 maggio, 43 cmc. di liquido torbidiccio con fiocchi numerosi di muco, a reazione alcalina.

20 maggio, 25 cmc. di liquido coi medesimi caratteri.
25 maggio, non si trova che qualche goccia.
Esame microscopico delle acque di lavatura:
Non si trovano elementi di mucosa gastrica.
Leucociti, numerose colonie di bacilli puntiformi, muco.

Num. d'ordine	Pasti di prova	Natura dei pasti	Ora di somministrazione e estrazione	Quantità estratta — cmc.	Aspetto del contenuto	Reazione	HCl libero	Acido lattico	Acidità totale riferita a HCl
1	16 maggio	Ewald	10.15 - 11.30	145	liquido con pane indigerito	alcalina	assente	assente	0.0730 ‰
2	20 id.	Riegel	12.15 - 15.15	67 (1)	liquido con carne e pane indigeriti	acida	id.	presente	1.022 ‰
3	25 id.	Id.	12 - 16	100 (1)	liquido con frammenti indigeriti	id.	id.	id.	1.095 ‰
4	28 id.	Id.	12 - 17	93	poltiglia con frammenti indigeriti di carne	alcalina	id.	id.	0.876 ‰
5	3 giugno	Id.	11 - 18	55	semiliquido con frammenti ancora evidenti di pane e carne	id.	id.	id.	1.460 ‰
6	5 id.	Id.	12 - 15	30 (estratti in tre riprese, poi si tralascia)	liquido con pezzi di alimento intatti	id.	id.	id.	1.168 ‰

(1) Non è possibile ulteriore estrazione per l'otturarsi della sonda.

III. — Letto n. 16, V... M..., d'anni 35, contadina da Zinasco. Entra nello Istituto l'11 maggio.

Nulla nel gentilizio Alimentazione maidica prevalente fino all'età di circa 25 anni. Da allora soffre di debolezza generale, accentuata agli arti inferiori, che non scomparve malgrado il mutamento nel vitto; periodi di cefalea e vertigine ad intervalli. Senso di peso e talvolta dolore all'epigastrio. Ogni anno in primavera compare arrossamento e desquammazione al dorso delle mani, alla fronte, al terzo inferiore delle gambe Frequenti periodi di stitichezza, mai vera diarrea.

Presentemente si rileva intelligenza molto scarsa; stato continuo di inquietudine e subcoscienza, confusione mentale. La cute del dorso delle mani è lucente, atrofica con pigmentazioni brune; alla fronte e al naso arrossamento persistente, scarsa desquammazione; alle gambe, sul terzo inferiore, desquammazione evidente nei primi giorni di degenza. A carico del sistema digerente: stomaco un po' ingrandito, arrivante all'ombelico colla grande curvatura.

Alvo irregolare, minzione normale.
Espressione colla sonda a digiuno:
16 maggio, non si estrae nulla.
20 maggio, pochi centimetri cubi di liquido filante limpido con scarsi fiocchetti di muco, a reazione acida.

25 maggio, 15 cmc. di liquido coi medesimi caratteri.

Esame microscopico delle acque di lavatura: Non si rinvengono elementi della mucosa gastrica.

Num. d'ordine	Pasti di prova	Natura dei pasti	Ora di somministrazione e estrazione	Quantità estratta — cmc.	Aspetto del contenuto	Reazione	HCl libero	Acido lattico	Acidità totale riferita a HCl
1	16 maggio	Ewald	10.30 - 11.30	95	liquido puriforme	acida	presente	assente	0.939 ‰
2	20 id.	Riegel	12.30 - 15.30	150	liquido puriforme senza residui evidenti	id.	id.	id.	2.299 ‰
3	25 id.	Id.	12.30 - 14.30	235	liquido puriforme con residui di carne intatta	id.	id.	id.	2.920 ‰
4	3 giugno	Id.	11 - 18	nulla	..	..	..	..	..
5	6 id.	Id.	12 - 15	115	liquido puriforme	acida	presente	assente	2.190 ‰

IV. — Letto n. 17, C... R.., d'anni 53, contadina da Bregola (Bobbio). Entra nell'Istituto il 28 maggio.

Nulla nel gentilizio; alimentazione maidica, spesso di mais guasto. L'inizio della malattia risale a 14 anni fa: prostrazione generale delle forze che le impediva qualsiasi occupazione, specie in autunno e primavera; dolori agli arti inferiori: cefalea, vertigini ad intervalli, melanconia profonda. Diarree profuse, ostinate da anni. In principio di primavera, sin dall'inizio, eritema alla cute del dorso delle mani, alla punta del naso, alla parte alta della regione sternale, sulla metà inferiore delle gambe, cui seguiva desquammazione.

Presentemente si rileva: intelligenza indebolita, stato di apatia e talvolta di torpore: l'a. passa intere giornate senza proferir parola. La cute al dorso delle mani è secca, tesa con chiazze brunastre; atrofica e madreperlacea la cute sul lobulo nasale; desquammazione sul terzo inferiore delle gambe. Da parte del tubo digerente: stomaco dilatato e ptosico: la piccola curvatura passa due dita sotto l'appendice ensiforme, la grande tre dita sotto l'ombelico. Dolorabilità all'epigastrio alla pressione. Il fegato si palpa per due dita sporgente sotto l'arco costale, dolente alla pressione.

Alvo diarroico ad intervalli, urine scarse.

Espressione a digiuno:

1° e 3 giugno rispettivamente 35 e 18 cmc. di liquido torbidiccio con notevoli masse di muco, a reazione anfotera.

Esame microscopico delle acque di lavatura:

Nessun reperto di elementi della mucosa.

Abbondanti leucociti, colonie di bacilli, muco.

Num. d'ordine	Pasti di prova	Natura dei pasti	Ora di somministrazione e estrazione	Quantità estratta — cmc.	Aspetto del contenuto	Reazione	HCl libero	Acido lattico	Acidità totale riferita a HCl
1	1 giugno	Ewald	11 - 12	175	liquido con residui di pane	acida	assente	assente	0.584 ‰
2	3 id.	Riegel	12 - 15	90 (1)	liquido con carne e pane indigeriti	id.	presente	id.	1.460 ‰
3	6 id.	Id.	11 - 18	67	semiliquido senza residui evidenti	id.	assente	presente	0.730 ‰
4	9 id.	Id.	12 - 15	65 (1)	liquido con carne e pane indigeriti	id.	presente	assente	1.168 ‰

(1) Dopo parecchie riprese si tralascia il vuotamento per la continua otturazione dei fori della sonda.

II. Pellagrosi: esaminati e sottoposti al pasto di Ewald nell'ambulatorio del dott. Bertolini.

1. M... L..., d'anni 67, contadina da Zinasco.
Maidismo; da qualche anno soltanto accusa debolezza specie agli arti inferiori, inappetenza, gastralgie, dolori alle ossa; spesso obnubilimento della vista, cefalea. La primavera scorsa ebbe periodi diarroici; eritema e desquammazione della cute al dorso delle mani, agli zigomi, alla punta del naso; comparvero in seguito pigmentazioni brunastre.
Pasto di Ewald : Estrazione dopo un'ora di cmc. 65 di contenuto puriforme, ben digerito.
Reazione acida.
HCl libero presente.
Acido lattico assente.
Acidità totale riferita ad HCl. 1.460 ‰.

2. L... T..., d'anni 65, contadina da Zinasco
Già 18 anni fa, per delirio acuto da pellagra, fu ricoverata per tre mesi nel manicomio di Voghera. Da allora le condizioni si mantennero stazionarie, quantunque l'a. abbia migliorato il vitto: apatia, attività mentale depressa; debolezza generale; senso di peso allo stomaco, pirosi. Da anni, ogni primavera compare eritema e desquammazione alla cute del dorso delle mani, alla fronte. Alvo irregolare.
Pasto di Ewald; estrazione dopo un'ora di cmc. 115 di contenuto gastrico puriforme.
Reazione acida.
HCl libero assente.
Acido lattico assente.
Acidità totale riferita ad HCl 0.730 ‰.

3. G... A..., d'anni 53, contadina, da Zinasco.
Alimentazione maidica. Da alcuni anni l'a. soffre di disturbi nervosi: confusione mentale, cefalea, vertigini; stato abituale di apatia. Spesso obnubilimento della vista, ronzii alle orecchie. Debolezza agli arti inferiori, gastralgie, senso quasi continuo di oppressione all'epigastrio. Alvo ora stittico, ora diarroico. Solo dall'anno scorso eritema con prurito e desquammazione alla cute del dorso delle mani e terzo inferiore delle gambe.

Pasto di Ewald: estrazione dopo un'ora di cmc. 70 di liquido con residui di pane abbondanti, intatti.
Reazione acida.
HCl libero presente.
Acido lattico assente.
Acidità totale riferita ad HCl 1.003 ‰.

4. P... A..., d'anni 47, contadina da Zinasco.
Una sorella pure pellagrosa. Scarsi dati riguardo a maidismo; è ammalata da 10 anni. Già per due volte, otto e sette anni fa, fu ricoverata per pellagra in questo Istituto; quattro anni fa per due mesi e mezzo fu nel manicomio di Voghera. Sindrome prevalentemente nervosa: carattere chiuso, taciturno; soffrì spesso delirio acuto, cefalea, vertigini. Senso persistente di pienezza allo stomaco; frequenti disturbi da parte dell'intestino. Alvo irregolare, mai vera diarrea. Ogni anno in primavera eritema e desquammazione alla cute del dorso delle mani, alla punta del naso, alle gambe.
Pasto di Ewald: estrazione dopo un'ora di cmc. 145 di liquido con abbondanti frammenti di pane.
Reazione acida.
HCl libero assente.
Acido lattico presente.
Acidità totale riferita ad HCl 0,912 ‰.

5. P... C..., d' anni 50, contadina, da Zinasco. La malattia data da quattro o cinque anni; però solo tre anni fa, in primavera, si manifestarono lesioni cutanee con prurito, rossore e desquammazione alla cute del dorso delle mani, e alle gambe. Già qualche anno prima l'ammalata aveva sofferto di disturbi vaghi: debolezza, confusione mentale, diminuzione della memoria, cefalea e vertigini: disturbi da parte del sistema digerente: pirosi, anoressia, talvolta gastralgie; periodi di stitichezza, mai vera diarrea.
I disturbi continuano tuttora, tranne brevi periodi di relativo benessere; le manifestazioni cutanee si sono ripetute ogni primavera.
Pasto di Ewald. Estrazione dopo un'ora di cmc. 105 di liquido con pane indigerito.
Reazione neutra.
HCl. libero assente.
Acido lattico assente.
Acidità totale riferita ad HCl 0.584 ‰.

*
* *

Passando in rassegna i risultati dei miei esami, rilevo subito come non vi sia alcun dato, che sia caratteristico e costante.

Sorvolo sui reperti dell'esame microscopico del centrifugato delle acque di lavatura: nuovo a questi esami a fresco non mi perito di cavare da essi conclusione di sorta.

Il vuotamento dello stomaco al mattino a digiuno, ha dimostrato che il ventricolo dei quattro pazienti sui quali ho eseguito l'esame, si trovava in condizioni pressochè normali, così da escludere un grave disturbo del potere motorio dell'organo e condizioni abnormi di secrezione.

Gli altri miei dati relativi alla funzionalità gastrica poco posso confrontarli con quelli del dott. Cecconi e dei dottori Preti e Pollini, poichè risultano dalle loro pubblicazioni assai sommarii.

Nessuno oggi si accontenta dei dati che fornisce un solo pasto di prova, tanto più se questo si riduce alla piccola colazione di Ewald. Tutti i patologi mettono

in evidenza la infondatezza di un giudizio che sia formulato dopo un unico pasto: tanto meno valido appare il giudizio, quando si tratti di soggetti che per la prima volta pratichino il sondaggio, e quando la piccola colazione di Ewald non risponde alle loro abitudini di vitto.

Un'altra ragione per cui i dati non sono confrontabili, sta nel fatto che non è fissata per ogni ammalato la gravità della malattia, e non risulta dall'anamnesi se non esista qualche altro dato collaterale (alcoolismo, alimentazione incongrua, tabacco, ecc.), capace già per sè stesso di alterare la funzionalità gastrica. I due pazienti che io ho escluso nella esposizione delle mie ricerche, passavano per veri pellagrosi, ma erano intanto sicuramente degli alcoolisti: come mi sarebbe stato possibile discernere gli eventuali disturbi gastrici che potevano essere dovuti alla pellagra, da quelli che sono costanti nell'alcoolismo?

Da queste e da altre ragioni possono dipendere le differenze tra i risultati dei miei esami e quelli degli studiosi sopra citati.

Io ho trovato basso il potere di vuotamento dello stomaco: in tre ammalati, tra i quattro esaminati nell'Istituto. Per provare la motilità dello stomaco, non è sufficiente una prova che esce dai confini delle norme fisiologiche del lavoro dell'organo, come quella del salolo: questo affermano Boas, Valdor, Reale ed altri ancora.

Per parte mia ho creduto bene di sperimentare colla classica prova di Von Leube, negli ammalati in cui mi fu possibile ripetere le prove.

L'esame diretto del contenuto gastrico ha significato sicuro: ci istruisce sullo stato dello stomaco in un momento determinato della digestione, per esempio sette ore dopo il pasto, quando uno stomaco normale è vuoto e fino ad un certo punto contratto, anche se il pasto fu abbondante.

Due ammalati, il 2° ed il 4°, hanno mostrato un residuo di contenuto gastrico sette ore dopo il pasto di Riegel; ritengo poi abbassato il potere di vuotamento anche nel 3° ammalato, per quanto in grado minore, poichè, quantunque la prova di Von Leube sia riuscita negativa, però nell'estrazione dei vari pasti di prova, ho sempre avuto un residuo superiore al normale.

Quanto alla secrezione, mi sono limitato a determinare l'acido cloridrico come quello che dà il criterio più sicuro e sintetico della funzionalità dello stomaco.

L'acido cloridrico libero, nella totalità delle prove, è mancante in quattro ammalati su nove. Su questi quattro, tre appartengono al gruppo di pazienti, sui quali ho fatto una sola prova col pasto di Ewald, per cui non ritengo il reperto assolutamente sicuro: trovo nel primo gruppo, l'acido cloridrico libero mancante dopo la colazione di Ewald, era presente invece in due prove successive col pasto di Riegel (v. 4° soggetto).

Alla mancanza di reazione dell'acido cloridrico trovato in tali condizioni do poco peso; e ciò non solo per le ragioni anzidette, ma perchè ho sempre constatato direttamente che con gli esami successivi e col pasto di Riegel la quantità di acido cloridrico era sempre più alta.

L'acido lattico non risulta presente che raramente: l'ho rinvenuto in due soli ammalati.

Se volessi affrettare un giudizio in merito alla secrezione gastrica potrei con-

venire con i surricordati autori appena in questo, che nei pellagrosi v'è in parecchi casi un certo grado di ipoacidità, specie dopo il pasto di Ewald, ma a me non risultò così costante e saliente come a loro. Dovrei tosto aggiungere che nei quattro ammalati del primo gruppo, ripetendo i pasti di Riegel, l'acidità totale è un poco cresciuta e si è mantenuta ad un tasso presso che normale e talvolta è giunta fino sopra alla norma.

Dai miei scarsi dati si conferma che i pellagrosi vanno non di rado soggetti a disturbi della funzionalità gastrica. Quando si vuole determinarli con ricerche obbiettive, sembra piuttosto colpita la capacità di vuotamento dello stomaco che non la secrezione.

Se i miei risultati non consentono conclusioni positive generali, autorizzano a ritenere che non siano propri e costanti della pellagra, nè la mancanza di acido cloridrico libero, nè la presenza di acido lattico. Un certo grado di ipoacidità, un abbassamento del potere di vuotamento dello stomaco, potranno essere praticamente presi in considerazione nel trattamento terapeutico dei pellagrosi, ma anche di tali dati non potrà avvantaggiarsi la diagnosi. poichè in fondo rappresentano condizioni comuni a gran numero di condizioni morbose.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVIII Roma, novembre 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Ricerche sulla funzione pirogena della anafilatossina tifica e saggi di immunizzazione attiva contro la stessa

per C. MORESCHI ed A. TADINI (1).

Dopo un non breve periodo di silenzio seguìto alle prime ricerche di Charrin, Ruffer, Serafini, Buchner ed a quelle posteriori di Krehl e Centanni sulla funzione pirogena dei corpi bacillari o di loro derivati, assistiamo oggi ad un nuovo risveglio di tentativi intesi a chiarire più intimamente il meccanismo della febbre nelle infezioni bacteriche. Questo risveglio è dovuto specialmente all'opera di Friedberger e della sua scuola sopra la base dei rapporti fra infezione ed anafilassi da essi assicurata.

Legami tra febbre e reazioni immunitarie erano già da lungo tempo documentati da R. Koch colla reazione febbrile della tubercolina nei tubercolosi, reazione

(1) Comunicazione fatta alla Società medico-chirurgica di Pavia il 9 giugno 1911.

la quale pel suo carattere fondamentale di specificità deve essere considerata fra le immunitarie; più esattamente strinse questi legami R. Pfeiffer col riferire la febbre come tutti gli altri sintomi della infezione tifica e colerica a sostanze specifiche — endotossine — messe in libertà dai rispettivi bacteri per un processo digestivo specifico, la bacteriolisi, svolgentesi nel siero di sangue dell'animale infetto. Anche Krehl, merito primo del quale è l'avere dimostrata la funzione pirogena di tutte le albumine straniere animali e vegetali, comprese le bacteriche, introdotte nell'organismo per via parenterica, si avvicina al concetto di R. Pfeiffer considerando insufficiente per la produzione della febbre la presenza di bacteri nell'organismo quando non è loro dato modo di venire a contatto coi succhi dello stesso. Più interessanti sono ancora i reperti di R. Pfeiffer negli animali sottoposti ad una immunizzazione prolungata col b. del tifo e del colera; egli notava, or sono già quasi 20 anni, come giunti ad un certo limite del trattamento gli animali sopportavano sempre peggio le successive iniezioni alle quali reagivano con modificazioni profonde della temperatura, con alterazioni funzionali del cuore, del respiro, e talvolta con quei sintomi acutissimi nervosi seguìti da morte immediata che oggi chiamiamo anafilattici.

L'abbassamento critico della temperatura sotto la norma quale uno dei sintomi classici della intossicazione anafilattica insegnatoci da H. Pfeiffer e Mita segna pure un sicuro passo a dimostrazione dei rapporti fra anafilassi e regolazione della temperatura del corpo.

Decisivi debbono infine considerarsi i risultati ottenuti da Friedberger e Mita in uno studio sistematico da essi intrapreso sul contegno termico di animali nuovi e sensibilizzati con albumine straniere dopo la introduzione parenterica di queste.

Riassumendo brevemente i risultati di Friedberger e Mita possiamo dire: 1. Ogni albumina straniera inoculata nella cavia normale può a seconda della dose esplicare una funzione tossica di diverso grado e precisamente: con dosi alte (la quantità assoluta di queste varia da albumina ad albumina) uccide l'animale rapidamente e con tutti i sintomi propri del quadro classico dell'anafilassi, con dosi medie si assiste ad un abbassamento rapido ed intenso della temperatura (collasso), con dosi piccole ad un innalzamento della temperatura (febbre), con dosi minime la temperatura non è influenzata. 2. Questa funzione tossica delle albumine straniere si esagera in modo enorme in animali precedentemente sensibilizzati con le stesse talchè quantità affatto indifferenti per una cavia normale possono provocare la morte della sensibilizzata col quadro tipico dell'anafilassi, e rispettivamente dosi inferiori determinano abbassamento rapido della temperatura ed infine dosi ancora più piccole la febbre. Per portare un esempio dimostrativo ricordiamo i valori psicrogeni (1) e pi-

(1) Col termine *psicrogeno* Friedberger e Mita intendono la quantità di albumina necessaria ad abbassare sotto la norma la temperatura del corpo.

rogeni del siero di montone per la cavia normale e sensibilizzata e precisamente come dose psicrogena cmc. 5 per la cavia normale, cmc. 0.00001 per la cavia sensibilizzata e come dose pirogena cmc. 0.05 per la cavia normale e cmc. 0,000,000.05 per la cavia sensibilizzata.

La febbre deve quindi considerarsi secondo Friedberger e Mita quale uno dei sintomi più lievi della anafilassi e come quest'ultima va riferita ad una digestione parenterica delle albumine straniere, i prodotti intermedi della quale, raccolti sotto il nome di anafilatossina, esercitano in rapporto alla loro concentrazione in circolo e nell'unità di tempo una funzione pirogena ovvero psicrogena.

***

Noi (2) riportiamo qui una serie d'indagini sulla funzione pirogena della anafilatossina tifica; intendiamo con questa denominazione quelle sostanze ad azione pirogena che vengono messe in libertà dal b. del tifo per l'azione di un siero fresco (nel nostro caso il siero di cavia), senza pregiudicare la questione se azione tossica e pirogena proseguano di pari passo poichè al riguardo mancano ricerche sistematiche sufficienti per autorizzare un giudizio definitivo. La preparazione di questa anafilatossina fu eseguita digerendo 2 anse normali di b. del tifo (ucciso a 60° con 4 cmc. di siero fresco di cavia per 2 ore a 37° C. e 18-20 ore alla temperatura della ghiacciaia, oscillante intorno agli 8° C. Dopo questo contatto la miscela era centrifugata fortemente ed il liquido limpido soprastante rappresenta appunto il materiale del quale abbiamo studiato l'azione pirogena sulla cavia. Ricordiamo che il ceppo tifico da noi impiegato ucciso a 60° C. determina la morte di una cavia di 250 gr. alla dose di mezza ansa e nel periodo di 8-12 ore se inoculato per via endovenosa, di 3-4 anse per via peritoneale, inoltre che esso, come da ricerche di Moreschi e A. Golgi, alla dose di 60-100 anse per via endovenosa uccide una cavia normale prontamente con i sintomi classici dell'anafilassi. La dose minima pirogena di questo ceppo pure ucciso a 60° C. si aggira per cavie di 250-300 gr. intorno ad $^{1}/_{1000}$ di ansa normale per via sottocutanea, ad $^{1}/_{5000}$ per via peritoneale. L'anafilatossina da noi preparata per ciascuna esperienza fu inoculata sempre entro le 12 ore dalla sua preparazione ed anche durante questo periodo di tempo mantenuta in ghiacciaia, non essendo ancora a noi esattamente note le modificazioni che col tempo e la temperatura essa può subire, almeno in rapporto alla sua funzione pirogena.

---

(1) La scuola di Friedberger aveva studiato sino ad ora le modificazioni della temperatura sia nella cavia normale che sensibilizzata per l'introduzione parenterica di albumine straniere. Solo recentemente, in una nota apparsa il 5 luglio 1911 e consegnata alla redazione il 17 aprile 1911 e quindi affatto indipendentemente dalla nostra comunicazione fatta il 9 giugno 1911, riferiscono sulla funzione pirogena della anafilatossina ottenuta *in vitro* dal siero di montone per opera del siero di cavia e constatano che essa pure a seconda della dose può abbassare od innalzare la temperatura.

Il valore pirogeno sia dei bacilli che della anafilatossina fu determinato notando le modificazioni della temperatura rettale ad intervalli successivi circa di un'ora dopo la inoculazione: fu notata naturalmente anche la temperatura prima della iniezione. La temperatura rettale fu presa con un termometro clinico prismatico, a bulbo allungato, ma arrotondato all'estremità, per evitare eventuali lacerazioni, e introdotto nel retto ad una profondità di circa 3 cm.: la nostra esperienza che si estende ad oltre 300 cavie del peso di 200-400 gr. ha dimostrato che la temperatura rettale normale di questi animali ha delle oscillazioni ampie dai 38° C. ai 39°.5 C.; difficilmente però si esce da questi limiti. Solo ultimamente è capitato a noi di osservare cavie apparentemente normali con una temperatura che raggiungeva i 40° C.; notiamo però che si tratta di eccezioni e che con ogni probabilità queste ipertermie erano in rapporto con l'alimentazione. È un fatto già constatato da Krehl che cavie sottoposte al digiuno preventivo dopo un pasto abbondante possono mostrare modificazioni ragguardevoli della temperatura. In ogni modo osserviamo che non furono da noi mai prese in esperienza cavie normali che dimostrassero una temperatura rettale superiore ai 39.5° e che inoltre noi consideriamo come febbre temperature le quali raggiungano o superino i 40° C.

L'anafilatossina tifica fu inoculata in cavie del peso di circa 300 gr. sempre per via sottocutanea e portata costantemente con soluzione fisiologica di Na Cl sterile al volume complessivo di 2 cmc.; solo per un piccolo numero di animali (v. Tab. I), trattandosi di stabilire quantitativamente il valore pirogeno e psicrogeno (con valore psicrogeno indicano Friedberger e Mita le quantità di albumina eterologa e rispettivamente di anafilatossina capaci di abbassare la temperatura) della anafilatossina furono inoculate anche delle dosi relativamente grandi di essa sia per via sottocutanea che peritoneale fino a cmc. 7.0.

Nella tabella I è determinato il valore pirogeno e psicrogeno della anafilatossina *A* per cavie normali di 265-300 gr.: la dose minima pirogena equivale a circa cmc. 0.01, quantità che innalza la temperatura nel periodo di 2 ore da 39°.3 a 40°.2, di 3 ore sino a 40°.7, e la riporta poi gradatamente nei limiti normali. Dosi maggiori, ad esempio di 1.0 cmc. della stessa anafilatossina, innalzano già dopo un'ora la temperatura a 40°.5, dopo 3 ore a 41°.2; a questo innalzamento segue una remissione repentina fino a 38°.7 di breve durata. La febbre si riaccende subito dopo mantenendosi intorno ai 40° per un periodo che va al di là delle 30 ore. Possiamo quindi *affermare che la digestione di b. del tifo, uccisi a 60° con siero normale fresco di cavia, conferisce a questo una funzione pirogena ben marcata; la febbre è in rapporto, sia per la sua durata come per la sua elevazione, con la quantità d'anafilatossina inoculata.* Notiamo inoltre che la curva termica per dosi piccole di veleno segue un decorso regolare con una progressiva ascesa della temperatura, un periodo di stato ed infine con una remissione pure progressiva sino alla norma; per dosi eccessive assistiamo invece a modificazioni tipiche e costanti della curva consistenti in una

discesa rapida della temperatura anche al disotto della norma la quale o segue direttamente all'iniezione senza essere preceduta da un periodo febbrile, ovvero ad un breve periodo iniziale di ipertermia.

La cavia n. 32, inoculata con cmc. 1.5 di anafilatossina *B*, raggiunge dopo 2 ore 40° C., dopo 3 ore assistiamo ad un rapido abbassamento fino al disotto della norma che tocca 37°.1 C., ma poi la temperatura si riprende lentamente e dopo 4 ore tocca di nuovo i 40°.2 C. Un comportamento analogo constatiamo nella cavia 33 inoculata con cmc. 3.5 di anafilatossina *C* e per la cavia 37 inoculata pure con cmc. 3.5 di anafilatossina *D*. Tali reazioni termiche armonizzano completamente con i risultati avuti da Friedberger e Mita recentemente e da una serie di altri autori già da tempo per l'introduzione parenterica di albumine straniere come pure per l'iniezione di bacilli uccisi (tifo e colera) come dalle esperienze di Friedberger e Moreschi fatte direttamente sull'uomo per iniezione endovenosa.

In rapporto ai fenomeni di ipersensibilità termica dimostrata da Friedberger e Mita per animali sensibilizzati con una albumina eterologa quando questi siano con la stessa riinoculati, noi abbiamo studiato se la stessa ipersensibilità si avverasse con l'anafilatossina tifica. Nella tabella II è raccolta una serie di cavie trattate precedentemente con anafilatossina tifica e riinoculate dopo un periodo variante dai 10 ai 18 giorni con una dose assai vicina alla minima pirogena per una cavia normale. Per dose minima pirogena intendiamo quella quantità minima di anafilatossina che inoculata sotto cute determina un rialzo di temperatura fino a 40° C. in una cavia normale del peso di 300 gr. Nessuno degli animali riinoculati dimostra una reazione termica apprezzabile, anzi una resistenza in confronto degli animali di controllo.

Risultati analoghi constatiamo prendendo in esame la tabella III; anche qui trattasi di cavie trattate precedentemente con dosi varianti di anafilatossina tifica e riinoculate rispettivamente 24, 18, 8 giorni dopo con una dose di anafilatossina che corrisponde a 2 ½ unità pirogene. La cavia 29 trattata una prima volta con 0.001 di anafilatossina, quantità circa 10 volte inferiore alla minima pirogena, e riinoculata dopo 24 giorni con 2 ½ unità pirogene reagisce con temperatura febbrile che tocca i 41° e che dura circa cinque ore. La cavia n. 38 che fu trattata 16 giorni avanti con 7 cmc. di anafilatossina e per via peritoneale, riinoculata ora con 2 ½ unità pirogene non reagisce con temperatura febbrili.

La cavia 39 trattata 8 giorni avanti pure con 7 cmc. di anafilatossina per via peritoneale dimostra un rialzo della temperatura fino a 40°, di durata brevissima che non va al di là di un'ora. Certo i risultati ottenuti con queste tre cavie, essendo la reiniezione avvenuta dopo un'intervallo di tempo diverso per ciascun animale, non possono essere in modo assoluto comparati; tuttavia con essi noi possiamo escludere una ipersensibilità termica e propendere invece per una immunità acquisita verso la pirotossina tifica. Questa nostra tendenza a spiegare i risultati otte-

nuti con una immunità attiva prende maggior forza quando passiamo ad analizzare la tabella IV. Si tratta di 4 cavie già in avanti per due due volte successive trattate con quantità varie di anafilatossina ed ora 12 giorni dopo la ultima iniezione, riinoculate la terza volta con una dose equivalente in modo sicuro per lo meno alla minima pirogena; tutti e quattro gli animali rimangono affatto indifferenti all'azione pirogena dell'anafilatossina inoculata, mentre l'animale di controllo reagisce con febbre che tocca i 40°.5, la quale dura per lo meno due ore.

Data la quantità minima di anafilatossina impiegata sia per l'immunizzazione sia per la riinoculazione e dato ancora il periodo relativamente lungo di 12 giorni che intercede fra la 2ª e 3ª inoculazione, si può escludere che la resistenza offerta da questi animali possa riferirsi ad una anti-anafilassi nel senso di Friedberger, cioè ad un esaurimento di quegli anticorpi normali ed immuni che appunto secondo Friedberger insieme al complemento si fisserebbero all'antigeno per scindere questo in prodotti più semplici. Nel nostro caso essendo l'antigeno rappresentato dall'anafilatossina, vale a dire già da un suo prodotto di scissione, in mancanza di anticorpi esso non dovrebbe subire un'ulteriore scissione in prodotti più semplici e quindi mantenere la sua attività pirogena. L'esperimento dimostra invece che questa attività pirogena viene in qualsivoglia modo a mancare.

Ancora come più dimostrativi crediamo debbano interpretarsi i risultati raccolti nelle tabelle V e VI.

Nella tabella V e VI sono registrate le reazioni termiche offerte da 10 cavie trattate antecedentemente a più riprese (da 1 a 5) con quantità varie di anafilatossina e riinoculate, 9 giorni dopo l'ultima iniezione, ciascuna con una dose di anafilatossina equivalente a 200 unità pirogene. Il periodo complessivo d'immunizzazione va dai 9 a 108 giorni in rapporto diretto col numero delle iniezioni. Di queste 10 cavie 6 reagiscono con febbre (dai 40°.5 ai 40°.6 C.) la quale dura da 1 a 2 ore, per le rimanenti 4 malgrado l'alta dose di anafilatossina (200 unità pirogene) la temperatura non riesce a toccare i 40°. C. Negli animali di controllo la stessa dose di anafilatossina stimola un rialzo di temperatura che va dai 40° C ai 40°.6 C. e che perdura almeno ancora 13 ore dopo la iniezione.

Possiamo quindi concludere di essere riusciti ad immunizzare la cavia contro la funzione pirogena di dosi alte (200 unità pirogene) di anafilatossina tifica sia parzialmente, accorciando di molto il periodo febbrile in confronto degli animali di controllo, sia completamente, impedendo qualsiasi rialzo apprezzabile della temperatura. Analizzando ulteriormente le tabelle V e VI notiamo ancora che non vi ha un rapporto diretto fra il numero delle iniezioni ed il grado di immunità ottenuta: così le cavie n. 26-30 immunizzate per 5 volte consecutive in un periodo di 110 giorni e la cavia 35 immunizzata per 4 volte nel periodo di 95 giorni offrono un grado di immunità inferiore rispetto alla cavia 72 inoculata una sola volta nove giorni prima. Occorre però notare che quest'ultima ha ricevuto, seppure in una sola volta, una quantità rela-

tivamente grande di anafilatossina equivalente a 20 U. P. Non basta però questo esempio per negare almeno dei rapporti fra quantità di antigeno amministrato e grado di immunità ottenuta: se è vero che la quantità *optimum* di antigeno nei riguardi della produzione di anticorpi è rappresentata da dosi relativamente piccole come hanno dimostrato per l'uomo Friedberger e Moreschi col b. del tifo, e che un eccesso rappresenta una zavorra inutile, tuttavia sussistono, entro certi limiti, rapporti quantitativi fra dose di antigeno e rispettiva produzione di anticorpi. Questi rapporti risultano chiari dalla tabella VII: in essa sono registrate le reazioni termiche offerte dagli animali già considerati nella tabella VI e riinoculati 13 giorni dopo l'ultima iniezione con una dose di anafilatossina equivalente per lo meno a 40 unità pirogene. Nessuna delle cavie riinoculate reagisce con temperature sicuramente febbrili, all'infuori dei nn. 76, 77, 93, cavie trattate precedentemente una sola volta e con dosi piccole di anafilatossina che corrisponde rispettivamente a 10-5-1 unità pirogene. Le cavie 91-92 pure inoculate una sola volta e nello stesso giorno delle cavie 76, 77, 93 con una dose assai maggiore di veleno (200 unità pirogene) rimangono affatto indifferenti di fronte alla reiniezione di 40 unità pirogene.

Analogamente a quanto si verifica per altri processi di immunizzazione sussiste dunque anche nel nostro caso un rapporto, entro dati limiti, fra quantità di anafilatossina inoculata e grado d'immunità ottenuta. Sulla natura di questa immunità non possiamo oggi, alla stregua dei fatti succintamente esposti, dare un giudizio definitivo; il problema si dibatte con molta certezza fra un'immunità antiendotossica nel senso di R. Pfeiffer ed un'immunità antitossica propriamente detta.

Il concetto già da lungo tempo manifestato che ai sieri bacteriolitici debba riferirsi oltre la funzione litica dei corpi bacterici anche un valore curativo, fu ripreso specialmente da R. Kraus, Macfadyen e Besredka e confermato sperimentalmente nel senso che la immunizzazione con endotossine tifiche o coleriche estratte o preparate mediante speciali metodi fornisce sieri dotati di potere bacteriolitico ed insieme antitossico (antiendotossico).

La esistenza di vere antitossine coleriche o tifiche (antiendotossine) a fianco di bacteriolisine non ha ricevuto la conferma dalle accurate e precise ricerche successive di R. Pfeiffer e Friedberger, di Raskin nei riguardi del cholera, di R. Pfeiffer e Bessaau per il tifo; se queste analogamente ai risultati di R. Kraus, di Macfadyen, di Besredka assicurano ai sieri antitifici ed anticolerici una funzione difensiva considerevole anche contro le cosidette endotossine, assodano però che questa neutralizzazione è sempre incompleta. Inoltre, analogamente a quanto R. Pfeiffer già da molto tempo era stato in modo speciale messo in rilievo, la neutralizzazione non segue la legge dei multipli.

In base a queste osservazioni e ad altre che non è qui il luogo di ricordare, R. Pfeiffer e la sua scuola negano ai sieri di Kraus e di Besredka, come ai sieri cosidetti antiendotossici in genere, una funzione antitossica nel senso vero della

parola. Il valore difensivo di questi sieri anche di fronte alle endotossine deve riferirsi sempre alla *bacteriolisi, la quale secondo questi autori « è solo il primo stadio microscopicamente apprezzabile di un processo che conduce alla distruzione del veleno; all'assorbimento dei bacteri, non è in modo assoluto legata un'azione endotossica, ma questa entra in vigore quando la quantità di bacteri è assolutamente troppo grande e rispettivamente quando per insufficienza di ambocettori o di complemento viene ad essere disturbata la completa digestione (dell'endotossina)* ».

In modo breve e più chiaro, azione endotossica ed antiendotossica, non sono secondo R. Pfeiffer che l'esponente di due stadî di un processo unico, la digestione del bacterio per opera dell'ambocettore e del rispettivo complemento: il primo stadio è rappresentato dalla dissoluzione del bacterio e dalla messa in libertà della endotossina, il secondo stadio dalla scomposizione ulteriore di questa in prodotti più semplici ed atossici sempre per opera degli ambocettori e del complemento. Tale concezione si copre quasi completamente con quella emessa poco prima da Friedberger per spiegare le relazioni fra anafilassi ed immunità, manifestazioni queste ultime, secondo l'A., di diverso grado di un unico processo, la digestione di albumine eterologhe per mezzo dei rispettivi anticorpi e del complemento.

L'albumina è in questo modo scissa in prodotti intermedi della digestione dotati di forte potere tossico (anafilatossina) e successivamente in altri più semplici ed inoffensivi. L'accumularsi di questi prodotti intermedi sull'organismo, ovvero una loro rapida scissione in corpi più semplici, contingenze che sono in rapporto diretto colla quantità di albumina, dei rispettivi anticorpi e del complemento, determinano nell'un caso l'intossicazione anafilattica, nell'altro uno svelenamento (immunità antiendotossica).

Fra la dottrina di R. Pfeiffer e di Friedberger esistono però differenze sostanziali alle quali noi crediamo opportuno di accennare.

Secondo Pfeiffer la endotossina è un prodotto primitivo racchiuso nel bacterio e che viene messa in libertà per opera della bacteriolisi, inoltre è specifica; l'anafilatossina rappresenta invece secondo Friedberger, già un prodotto secondario di digestione dell'albumina (sia animale, vegetale o bacterica) privo di ogni specificità ed inoltre la produzione sua è indipendente dalla bacteriolisi. Moreschi e Vallardi hanno già altrove insistito sulle difficoltà di ammettere un'anafilatossina non specifica nel senso di Friedberger quando questa secondo Friedberger stesso è capace di reagire con anticorpi specifici per essere da loro scomposta in prodotti finali atossici. Se noi ora in armonia alla dottrina di Friedberger dobbiamo identificare la sostanza pirogena tifica studiata con la anafilatossina tifica, difficilmente si può negare ad essa una specificità in vista della sua squisita proprietà antigena. Anche ammettendo come recentemente Friedberger ha dichiarato, che, dato il modo di formazione della anafilatossina, accanto ad essa possano sempre trovarsi prodotti più o meno specifici e quindi dotati di potere antigeno a seconda del grado

ALIMENTO MELLIN'S VUOL DIRE
FORZA · ROBUSTEZZA · VIGORE · ENERGIA · CERVELLO · NERVI · OSSA · MUSCOLI

Usato per le LL. AA. RR. i figli delle LL. MM.

VITTORIO EMANUELE III — Re d'Italia
GUGLIELMO II — Imperatore di Germania

L'Alimento per Bambini **MELLIN'S FOOD** ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

è senza amido

Contiene in proporzioni scientificamente esatte e nelle forme chimiche fisiologicamente perfette i sali fosfatici e potassici e le sostanze che più attivamente contribuiscono alla formazione dei

MUSCOLI, OSSE, NERVI, CERVELLO.

Unito al latte di vacca lo modifica e rende simile al latte materno

CERTIFICATO ricevuto da S. M. L'IMPERATRICE DI GERMANIA.

Berlino, 14 aprile 1903.

..... si certifica che il MELLIN'S FOOD è stato usato coi migliori risultati dai giovani principi figli delle *LL. MM.* l'Imperatore e l'Imperatrice.

Il Gabinetto di S. M. l'Imperatrice e Regina.

● Suggello Imperiale



Una metà della grandezza naturale.

I migliori clinici e pediatri d'Italia consigliano largamente

il MELLIN'S FOOD ALIMENTO CHE È TUTTO NUTRIMENTO

Giudizio dell'illustre Prof. CONCETTI

Direttore della Clinica pediatrica dell'Univ. di Roma

estratto dal suo libro **L'Igiene del bambino** *e da sue attestazioni particolari.*

« Il **MELLIN'S FOOD** è un estratto solubile, secco, costituito da destrina, maltosi, sostanze proteiche e sali solubili di potassa con predominio di fosfati. L'amido è trasformato in destrina e maltosio, dalla azione della diastasi del malto. Ha reazione alcalina e menoma perciò la tendenza alla dispepsia e alla acidità di stomaco. Si aggiunge al latte di vacca (o di capra) che rende più digeribile perchè sembra che colla sua azione la caseina coaguli in grumi meno duri e più piccoli. E' un ottimo preparato come primo iniziale alimento per i bambini lattanti e costituisce un alimento perfetto per tutte le età ».

La Casa si ritiene in dovere di fornire ai signori medici la letteratura e quella quantità di campioni che crederanno necessaria caso per caso onde esaurientemente possano constatare le qualità del prodotto nei risultati dell'alimentazione dei bambini e in quella degli ammalati all'apparato digerente e dei deboli e convalescenti.

Richieste a F. MANTOVANI, Via Correggio, 26, MILANO

Agente della Mellin's Food Ltd in Italia

Il Mellin's Food si vende in bottiglie: le piccole L. **2**, le grandi L. **3.25**. Quantunque il prezzo non sia bassissimo, è un prodotto a prezzo conveniente, per la relativa piccola quantità richiesta per ogni litro di latte.

di digestione, male possono i nostri risultati d'immunizzazione accordarsi con la premessa di Friedberger della non specificità del veleno anafilattico; in questo caso noi avremmo dovuto assistere solo ad una immunità parziale, diretta solo contro prodotti ancora dotati di gruppi specifici, non ad una immunità totale come l'esperienza ci ha dimostrato.

Ancora una volta vogliamo insistere nel dichiarare che il valore di queste considerazioni di indole teoretica rimane sempre sottoposto alla dimostrazione della identità o meno della anafilatossina con la sostanza pirogena da noi studiata. Comunque crediamo che per giungere ad una concezione chiara sul meccanismo della immunità da noi dimostrata contro la funzione pirogena della anafilatossina tifica, la via maestra sia quella segnata già da R. Pfeiffer per i sieri antiendotossici e precisamente lo studio della neutralizzazione del veleno pirogeno *in vitro* e se questa segua o meno la legge dei multipli (1).

---

(1) Nella seduta del Congresso di medicina interna tenutosi a Torino l'11 ottobre 1911, Moreschi ha comunicato le sue ricerche sulla neutralizzazione *in vitro* della anafilatossina tifica (funzione pirogena) per mezzo del siero degli animali immunizzati con la stessa. I risultati di queste assicurano che il siero degli animali immuni neutralizza in quantità relativamente piccole (0.01) dosi di anafilatossina equivalenti a 20 U. P.; dosi assai superiori di siero normale di cavia (0.2) rimangono indifferenti anche di fronte ad una sola U. P.

C. MORESCHI.

TABELLA I.

Azione pirogena della anafilatossina tifica. - Rapporti fr

		Anafilatossina *A*							Anafil
							I Controllo —		
Numero della cavia		25	26	27	28	29	30		31
Peso della cavia		gm. 270	gm. 290	gm. 270	gm. 265	gm. 285	gm. 290		gm. 270
Data dell'iniezione		3 aprile ore 13							
Dose di anafilatossina inoculata.		cmc. 0.1	cmc. 1.0	cmc. 0.5	cmc. 0.01	cmc. 0.001	cmc. 1.0 siero normale di cavia		cmc. 3.5
Temperatura prima dell'iniezione		39.3	39.3	39.1	39.3	39.3	39.2		38.2
Temperatura dopo l'iniezione. .	3 aprile — ore							ore	
	14.30	39.0	*40.5*	39.3	39.0	38.1	38.0	11.30	38.5
	15.30	*40.3*	*41.2*	*40.3*	39.8	38.5	38.3	12.30	39.9
	17	*40.3*	39.2	39.3	*40.2*	38.7	38.5	13.30	38.1
	18	39.5	38.7	39.3	*40.7*	38.8	38.8	15.30	*40.0*
	20.30	39.5	*40.2*	*40.1*	39.7	38.7	38.4	16.30	*40.1*
								18	*40.3*
	4 aprile — ore							19	*40.7*
	9	39.3	39.6	38.9	38.5	38.5	38.0		
	13.30	39.5	*40.1*	*40.2*	38.8	38.8	38.7		
	14.30	39.5	*40.2*	*40.0*	38.7				
	18	39.5	*40.0*	39.3					

quantità di anafilatossina inoculata e reazione febbrile.

tossina *B*		Anafilatossina *C*			Anafilatossina *D*		Anafilatossina *E*		Anafilatossina *F*	
	II Controllo —									
32	30		33	35		37		38		39
gm. 290	gm. 300		gm. 295	gm. 285		gm. 295		gm. 260		gm. 295
5 aprile ore 10.30			8 aprile ore 9			11 aprile ore 16.30		13 aprile ore 9.30		19 aprile ore 10
cmc. 1.5	cmc. 3.5 siero normale di cavia		cmc. 3.5	cmc. 2.5		cmc. 3.5		cmc. 7.0 (peritoneo)		cmc. 7.0 (peritoneo
38.0	38.5		38.7	38.6		39.1		38.5		38.0
		8 aprile —			11 aprile —		13 aprile —		19 aprile —	
		ore			ore		ore		ore	
39.5	38.3	10	*40.5*	39.6	18	*40.5*	10.30	39.8	11	38.8
40.0	38.7	11	*40.6*	39.9	20.30	37.5	11.30	39.2	12.30	39.0
37.1	38.7	12	37.4	39.8			13.30	39.2	14	39.3
39.0	38.9	13.45	39.3	39.4	12 aprile —		16	38.9	15	38.8
38.7		15	*40.1*	39.8	ore		20	38.8	16.30	37.8
39.5		16	*40.1*	*40.0*	8.30	39.8	23	39.5	18	38.8
40.2		17	*40.4*	*40.2*	10	*40.1*			20	37.8
		18	*40.5*	*40.5*	13	*40.3*	14 aprile —		22.30	39.5
		20	39.5	39.8	16.30	*40.3*	ore			
					18	*40.2*	8	39.9	20 aprile —	
		9 aprile —					12	*40.5*	ore	
		ore			13 aprile —		16	*40.3*	8	39.9
		9	39.3	39.7	ore		23	*40.6*	9.30	39.8
		11	39.9	*40.0*	9	39.7			11.30	*40.0*
		14	*40.0*	*40.0*	14	39.5	15 aprile —		14	*40.4*
		16	*40.0*	39.6			ore		16	39.9
							7	*40.3*	18	39.8
		10 aprile —					10	*40.3*		
		ore					12	*40.0*	21 aprile —	
		9	39.5	39.4			18	39.8	ore	
		17	38.5	38.7			23	39.5	9	39.5
							16 aprile —			
							ore			
							8	39.0		

(12)

TABELLA II.

Comportamento della temperatura in cavie inoculate la 2ª volta, rispettivamente 18, 13, 10 giorni dopo la 1ª iniezione e con 1 unità pirogena di anafilatossina tifica.

							Controlli		
Numero della cavia		25	26	28	35	37		30	31
Quantità di anafilatossina inoculata la 1ª volta		3 aprile 0.1 = 10 U.P.	3 aprile 1.0 = 100 U.P.	3 aprile 0.01 = 1 U.P.	8 aprile 2.5 = ? U.P.	11 aprile 3.5 = ? U.P.		3 aprile cmc. 1 siero normale di cavia	..
Quantità di anafilatossina inoculata la 2ª volta		21 aprile 0.02 = 1 U.P.	21 aprile 0.02 = 1 U.P.	21 aprile 0.02 = 1 U.P.	21 aprile 0.02 = 1 U.P.	21 aprile 0.02 = 1 U.P.		21 aprile 0.1 = 5 U.P.	0.01 = < 1 U.P.
Intervallo tra la 1ª e la 2ª inoculazione		18 giorni	18 giorni	18 giorni	13 giorni	10 giorni		18 giorni	..
Temperatura prima dell'iniezione		38.6	39.0	39.2	39.3	39.0		38.5	39.3
Ora dell'iniezione		13.30	13.30	13.30	13.30	13.30		9.30	9.30
	ore						ore		
Temperatura dopo l'iniezione	15	39.0	39.1	39.5	39.0	39.1	10.30	39.2	39.5
	16	39.0	39.3	39.3	39.0	39.6	11.30	39.7	39.8
	17	39.1	39.3	39.1	39.1	39.2	12.30	*40.1*	39.8
	18	39.0	39.2	39.5	39.1	39.2	13.30	*40.3*	39.5
							16	*40.2*	39.6

TABELLA III.

Comportamento della temperatura in cavie inoculate la 2ª volta, rispettivamente 24, 14, 8 giorni dopo l'ultima iniezione e con 2 ½ unità pirogene di anafilatossina tifica.

Numero della cavia		29	38	39	Controlli			
						55	56	57
Quantità di anaflatossina inoculata la 1ª volta		3 aprile 0.001 = < 1 U.P.	13 aprile 7.0 = ? U.P.	19 aprile 7.0 = ? U.P.		..	..	..
Quantità di anaflatossina inoculata la 2ª volta		27 aprile 0.05 = 2 ½ U.P.	27 aprile 0.05 = 2 ½ U.P.	27 aprile 0.05 = 2 ½ U.P.		27 aprile 0.01	27 aprile 0.001	27 aprile 0.02
Intervallo fra la 1ª e la 2ª iniezione		24 giorni	14 giorni	8 giorni		..	..	..
Temperatura prima dell'iniezione		39.4	38.8	38.7		38.3	38.2	38.7
Ora dell'iniezione		15.30	15.30	15.30		9		11.30
Temperatura dopo l'iniezione	27 aprile ore				28 aprile ore			
	17.30	39.9	38.8	39.4	10	38.3	38.5	..
	18	*40.0*	38.7	39.6	11.30	58.7	39.2	..
	19.30	39.8	39.7	*40.0*	13.30	39.0	39.1	39.4
	21	*41.0*	39.4	39.6	15	39.3	39.3	*40.2*
	22.30	*40.1*	39.1	39.1	17.30	39.2	39.4	*40.3*
	28 aprile ore							
	6	39.5	39.4	39.0				
	8	39.4	39.0	38.9				

(14)

TABELLA IV.

Comportamento della temperatura in cavie inoculate la 3ª volta con anafilatossina tifica 11 giorni dopo la 2ª iniezione e con una dose equivalente ad 1 unità pirogena.

Numero della cavia		25	26	28	35	Controlli		
							59	60
Quantità di anafilatossina inoculata la 1ª volta		3 aprile 0.1 = 10 U. P.	3 aprile 1.0 = 100 U. P.	3 aprile 0.05 = 1 U. P.	8 aprile 2.5 = ? U. P.		..	..
Quantità di anafilatossina inoculata la 2ª volta		21 aprile 0.02 = 1 U. P.	21 aprile 0.02 = 1 U. P.	21 aprile 0.02 = 1 U. P.	21 aprile 0.02 = 1 U. P.		..	..
Quantità di anafilatossina inoculata la 3ª volta		2 maggio 0.05 = 1 U. P.	2 maggio 0.05 = 1 U. P.	2 maggio 0.05 = 1 U. P.	2 maggio 0.05 = 1 U. P.		2 maggio 0.01	2 maggio 0.055
Intervallo fra la 2ª e la 3ª inoculazione		11 giorni	11 giorni	11 giorni	11 giorni		..	..
Temperatura prima dell'iniezione		38.6	38.7	38.6	38.6		38.9	38.7
Ora dell'iniezione		17	17	17	17		9	14.30
Temperatura dopo l'iniezione	ore					ore		
	18	38.7	38.9	39.4	38.8	10	38.8	..
	19.30	39.2	39.2	39.5	39.2	11.30	39.0	..
	21	39.3	39.2	39.3	38.9	12.30	39.2	..
	23	38.7	38.6	38.9	38.7	13.30	39.7	..
						14.30	39.4	..
						15.30	..	39.6
						16	..	*40.5*
						18	..	*40.2*

TABELLA V.

Le cavie raccolte in questa tabella sono inoculate a diverse riprese e con quantità varie di anafilatossina tifica. Nella susseguente tabella VI le stesse sono riinoculate 11 giorni dopo con una dose di anafilatossina equivalente a 200 U. P.

Numero della cavia	25	26	30	35	38	57	58	63	71	72
Peso della cavia	gm. 275	gm. 290	gm. 300	gm. 285	gm. 260	gm. 325	gm. 300	gm. 300	gm. 300	gm. 325
Data delle singole iniezioni e quantità di anafilatossina inoculata	3 aprile 1911 0.1 = 10 U.P.	3 aprile 1911 1.0 = 100 U.P.	.. ..	8 aprile 1911 2.5 = ? U.P.	13 aprile 1911 7.0 = ? U.P.	.. ..	.. ..	.. ..	.. ..	.. ..
	21 aprile 1911 0.02 = 1 U.P.	21 aprile 1911 0.02 = 1 U.P.	21 aprile 1911 0.1 = 5 U.P.	21 aprile 1911 0.02 = 1 U.P.	27 aprile 1911 0.05 = 2½ U.P.	27 aprile 1911 0.02 = 1 U.P.	.. ..	.. ..	.. ..	.. ..
	2 maggio 1911 0.05 = 1 U.P.	2 maggio 1911 0.05 = 1 U.P.	5 maggio 1911 0.1 = 2 U.P.	.. ..	.. ..	5 maggio 1911 0.05 = 1 U.P.	5 maggio 1911 0.05 = 1 U.P.	5 maggio 1911 0.1 = 2 U.P.	.. ..	.. ..
	12 maggio 1911 0.2 = 2 U.P.	12 maggio 1911 0.2 = 2 U.P.	12 maggio 1911 0.2 = 2 U.P.	12 maggio 1911 0.2 = 2 U.P.	12 maggio 1911 0.2 = 2 U.P.	12 maggio 1911 0.2 = 2 U.P.	.. ..	.. ..	12 maggio 1911 0.1 = 1 U.P.	.. ..
	21 maggio 1911 0.4 = 20 U.P.	21 maggio 1911 0.4 = 20 U.P.	21 maggio 1911 0.4 = 20 U.P.	.. ..	21 maggio 1911 0.4 = 20 U.P.	21 maggio 1911 0.2 = 10 U.P.	21 maggio 1911 0.2 = 10 U.P.	21 maggio 1911 0.2 = 10 U.P.	21 maggio 1911 0.2 = 10 U.P.	21 maggio 1911 0.4 = 20 U.P.

TABELLA VI.

Comportamento della temperatura delle cavie immunizzate come dalla tabella V e riinoculate

Numero della cavia		25	26	30	35	38	57
Quantità di anafilatossina inoculata		cmc. 0.4 = 200 U. P.					
Data dell'iniezione		Iniezione il 1° giugno 1911 fra le 11-11.30					
Temperatura prima dell'iniezione		39.6	39.2	39.6	39.2	39.6	39.1
Temperatura dopo l'iniezione	ore						
	10.30	..	..	..	..	..	..
	11.15	..	..	..	.	..	..
	12	39.9	39.5	39.8	..	39.6	39.2
	13	39.7	*40.6*	39.8	*40.5*	39.1	39.5
	14	39.6	*40.3*	*40.2*	*40.0*	39.4	39.7
	16	39.5	39.4	39.6	39.6	39.3	39.0
	18	39.4	38.6	39.3	39.2	38.9	38.8
	19	38.8	38.7	39.0	39.1	38.7	38.5
	21	38.6	38.9	38.8	39.1	38.4	38.5
	23	38.7	39.1	39.0	39.4	38.7	38.9
	24	39.2	39.1	39.0	39.2	38.7	38.7

***11 giorni** dopo l'ultima iniezione con una **dose** di **anafilatossina** equivalente a 200 U. P.*

58	63	71	72	Controlli 76 gm. 335	77 gm. 345	91 gm. 350	92 gm. 360	93 gm. 320
				0.01 = 5 U.P.	0.02 = 10 U.P.	0.4 = 200 U.P.	0.4 = 200 U.P.	0.002 = 1 U.P.
				ore 9.45	ore 9.45	ore 11.15	ore 11.15	ore 16
39.2	39.6	39.5	39.5	39.3	39.3	39.1	39.0	39.0
..	..	..	..	39.1	39.3	..	..	..
..	..	..	..	39.1	39.4	..	..	..
..	..	..	..	*40.5*	*40.5*	*40.0*	*40.0*	..
40.2	*40.0*	*40.7*	39.8	*40.7*	*40.3*	*40.5*	*40.2*	..
40.2	*40.2*	*40.5*	39.8	*40.8*	*40.0*	*40.9*	*40.7*	..
39.6	39.5	39.9	39.5	*40.3*	39.8	*40.3*	*40.6*	..
39.4	39.0	39.5	39.4	39.8	39.5	39.7	*40.3*	39.3
38.7	38.6	38.9	39.3	39.0	39.3	*40.0*	*40.0*	39.7
38.7	38.9	39.2	38.9	38.9	38.6	39.9	*40.1*	*40.1*
38.8	38.9	39.2	39.1	39.0	39.5	*40.2*	*40.1*	39.8
38.8	38.7	39.1	38.7	39.3	39.3	*40.0*	*40.2*	39.6

TABELLA VII.

Comportamento della temperatura delle cavie immunizzate come dalla tabella VI e riinoculat

		25	26	30	35	38	57	63	71	72	76	77
Numero della cavia		25	26	30	35	38	57	63	71	72	76	77
Quantità di anafilatossina inoculata		cmc. 0.2 = 40 U. P.										
Data dell'inoculazione		Iniezione il 16 giugno, ore 16 - 16.30										
	ore											
Temperatura prima dell'iniezione	10	38.7	38.6	38.6	38.7	38.7	38.8	38.5	38.9	38.8	39.0	33.8
	15.30	38.7	38.2	38.9	38.9	38.4	38.9	38.3	38.9	39.2	38.5	38.0
Temperatura dopo l'iniezione	12	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	13	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	14	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	15	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	16	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..
	17.30	39.2	39.1	39.1	39.5	39.0	38.6	38.8	39.7	39.5	39.1	38.8
	18.30	39.8	39.3	39.1	39.3	39.5	39.1	39.2	39.5	39.9	*40.0*	*40.4*
	20.30	39.3	39.1	39.1	39.1	39.0	39.0	38.8	39.2	39.7	39.5	*40.2*
	23.30	38.7	39.0	38.6	39.2	38.4	38.4	38.2	38.6	38.9	39.2	39.1

15 giorni dopo l'ultima iniezione con una dose di anafilatossina tifica equivalente a 40 U. P.

			Controlli						
91	92	93	611 gm. 360	620 gm. 395	607 gm. 375	608 gm. 380	610 gm. 350	619 gm. 380	609 gm. 390
			0.001 = < 1 U.P.	0.005 = 1 U.P.	0.01 = 2 U.P.	0.02 = 4 U.P.	0.2 = 40 U.P.	0.2 = 40 U.P.	0.4 = 80 U.P
			ore 15	ore 15.30	ore 11	ore 11	ore 14	ore 15.30	ore 11
38.7	38.6	38.6	39.0	39.0	39.5	39.1	39.2	39.5	38.4
38.0	38.7	38.5	..	..	..	..	..	..	..
..	..	..	..	..	*39.2*	*40.0*	..	..	38.6
..	..	..	..	..	*40.1*	*40.0*	..	..	*36.6*
..	..	..	..	..	39.0	*40.1*	..	..	38.1
..	..	..	..	..	39.4	*40.1*	*40.6*	..	38.7
..	..	..	39.2	..	39.2	*40.1*	*41.1*	..	39.5
38.4	39.5	39.5	39.7	38.7	39.0	39.7	*40.6*	*40.5*	*40.0*
38.8	39.3	*40.6*	*39.9*	39.9	38.7	39.8	*41.1*	*40.4*	*40.3*
38.9	39.3	*40.2*	39.7	*40.5*	38.9	39.2	*40.5*	*40.9*	*40.3*
38.8	38.7	39.2	38.9	39.2	39.0	39.2	39.9	39.4	39.7

II.

Clinica pediatrica della R. Università di Roma
diretta dal prof. L. Concetti

A proposito di un caso di tetania infantile

(Contributo all'anatomia patologica ed alla patogenesi di tale affezione)

per il dott. A. LONGO
aiuto preparatore, ora incaricato di Clinica pediatrica nella R. Univ. di Catania.

Se della patologia della tetania infantile molte parti ci sono perfettamente, o quasi, note, altre, e più specialmente quelle relative al substrato anatomopatologico, alla sua etiologia, ed alla sua patogenesi, o le ignoriamo del tutto, o le notizie che su di esse abbiamo sono talmente confuse, e spesso contraddittorie, che bene a ragione da oltre un quinquennio è stata appunto la soluzione di tali questioni lo scopo di numerose ricerche di pediatri italiani e sopratutto tedeschi.

Avendo avuto occasione di osservare un caso di tale malattia, notevole sopratutto per la gravezza e persistenza dei sintomi morbosi, ed avendo potuto eseguire in esso ricerche cliniche ed anatomo-patologiche non prive d'interesse, ho creduto utile il riferirne brevemente, e portare con esse il mio contributo, per quanto modesto, alla soluzione delle questioni suaccennate.

F... L..., di mesi 22, fu accolta in clinica il 31 gennaio 1908. Il padre è vivente e sano; la madre soffre di convulsioni, pare di natura isterica, ha avuto 6 gravidanze, tutte condotte a termine; un fratellino della piccola paziente è morto ad 1 mese e mezzo per disturbi gastroenterici, gli altri stanno tutti bene.

La piccina è nata a termine da gravidanza e parto normale, è stata allevata al seno materno irregolarmente fino all'età di 10 mesi. La dentizione e la deambulazione, al dire della madre, si iniziarono regolarmente, nè la bambina, prima della presente, pare abbia sofferto malattie di sorta.

Cominciò ad ammalarsi due mesi circa prima del suo ingresso in clinica. La bambina, per lo innanzi tranquilla, si fece strana, capricciosa, irritabile, piangeva per un nonnulla, e durante il pianto cominciò a presentare accessi di laringospasmo. Poi gradatamente le mani cominciarono ad assumere la posizione ostetrica, gli arti a fissarsi in flessione, per cui da un mese la bambina è impossibilitata a reggersi in piedi. Le funzioni intestinali, la madre assicura essersi sempre mantenute in condizioni soddisfacenti.

Esame obiettivo. — Condizioni generali discrete, stato della nutrizione scadente, pelle e mucose visibili rosee. Evidenti stigmate rachitiche (ingrossamento delle epifisi inferiori del radio, rosario rachitico). Sul cuoio capelluto e su tutta la superficie del corpo, in specie al tronco, eruzione varicellosa in via di essiccamento.

La bambina sta per lo più a sedere sul letto con le braccia quasi accollate al tronco, e gli avambracci semiflessi, le mani mantengono la posizione ostetrica. Tentando di rimuovere gli arti superiori da quella posizione, pare provochisi lieve dolore; difficile riesce lo spiegamento delle dita. Anche i vari segmenti degli arti inferiori si trovano in semiflessione l'uno sull'altro, i piedi tendono leggermente

all'equinismo. Anche gli arti inferiori si riesce, ma con lieve difficoltà a rimuoverli dalla loro posizione. La bambina è capace di muovere attivamente i suoi arti, ma in modo alquanto limitato. Normali i riflessi sia superficiali che profondi.

Eccitabilità meccanica neuromuscolare molto aumentata solo nell'ambito del VII.

L' esame della eccitabilità elettrica (peroniero) diede i risultati seguenti: Co Ch K = mA 0.70, Co ApK = mA 2.50. Normale la sensibilità e le funzioni della vescica e del retto. Impossibile la stazione eretta e la deambulazione. Normale la psiche ed il linguaggio. La bambina ha frequenti e lievi accessi di laringospasmo.

La temperatura, elevata all'ingresso in clinica (38°.8-39°.8), in relazione all'infezione varicellosa, tornò ben presto alla normale (6° giorno). Nulla di notevole a carico del polso e del respiro, che seguirono costantemente le oscillazioni della temperatura.

All'esame del torace si rilevò riduzione di suono nella regione parasternale destra, in corrispondenza del primo e del secondo spazio intercostale, e nello stesso sito l'ascoltazione fece notare un indebolimento del murmure vescicolare ed un'espirazione nettamente soffiante.

All'esame della cavità addominale degno di nota solo un lieve meteorismo, ed un discreto aumento di consistenza del fegato, che debordava di cm. 3.5 dall'arcata costale in corrispondenza al prolungamento della mammillare. Normali gli altri visceri toracici ed addominali.

Le urine all'esame microscopico non presentavano nulla di speciale, se si eccettui un abnorme quantità di urati; all'esame chimico presentarono evidente la reazione dell'indacano, e tracce d'acetone e di urobilinogeno.

Durante il soggiorno della bambina in clinica le manifestazioni tetaniache subirono oscillazioni fortissime, che verranno descritte in seguito. Qui mi limito ad accennare che persistette costante in tutto il corso della malattia la posizione delle mani e dei piedi; mentre però in principio riusciva agevole fare abbandonare passivamente tale posizione alla piccola paziente, molta difficoltà si incontrò più tardi, come se invece che con spasmi, si avesse da fare con contratture vere e proprie. Quest'andamento progressivo degli spasmi fu raramente interrotto da qualche periodo di tregua. Lo spasmo invece a carico dei vari segmenti degli arti fu sempre meno vivo, e talora diminuiva fortemente, per ripresentarsi più intenso il giorno seguente, seguendo in ciò tutte le oscillazioni del quadro generale.

Più notevoli ancora furono le oscillazioni dell'eccitabilità meccanica neuromuscolare. Il fenomeno di Chwosteck si mantenne evidente durante tutto il corso della malattia, più o meno vivace secondo l'intensità del quadro morboso; solo dal 3 al 7 marzo, durante una remissione, che seguì ad un intenso aggravarsi di tutti i sintomi, esso attenuossi, fino quasi a scomparire. Negli altri gruppi muscolari era facile provocar contrazioni solo durante i periodi di maggiore acuzie della malattia.

L'eccitabilità elettrica fu in seguito saggiata ancora tre volte, essa evidentemente seguì, restando loro alquanto indietro nelle decrescenze, le oscillazioni del quadro generale, nel senso che si elevava prontamente con l'accentuarsi di quello, mentre si manteneva ancora elevata per qualche giorno, anche quando quello accennava a farsi meno grave.

Il laringospasmo mancò spessissimo, esso del resto non fu mai molto violento da determinare cianosi.

La temperatura della bambina, come fu detto, abbastanza elevata nei primi giorni, decrebbe con il guarire della varicella, ed il 5 febbraio era completamente apiretica. Tale si mantenne fino al 28 dello stesso mese, in cui cominciarono i sintomi di un'infezione tifoidea (Widal +) a decorso mitissimo e della durata di soli 14 giorni. Dopo alcuni giorni di apiressia però la temperatura risaliva nuovamente, a sbalzi, in modo del tutto irregolare. ed a tipo or fortemente remittente, or nettamente intermittente. L'esame del torace ci rivelò l'esistenza di una broncopolmonite bilaterale, a cui la bambina soccombeva il 27 marzo 1908.

Circa dieci giorni prima della morte si manifestavano estese piaghe di decubito nella regione sacrale ribelli a qualsiasi trattamento terapeutico.

Il cadavere della piccina fu conservato in ghiaccio, e 24 ore dopo la morte sezionato. Senza che mi indugi nella relazione del protocollo d'autopsia, ricorderò

solo come questa confermò la diagnosi clinica di caseosi dei gangli peritracheobronchiali e broncopolmonite tubercolare diffusa. A carico del sistema nervoso centrale, meticolosamente esaminato in tutte le sue sezioni e nei suoi involucri, fu rilevato solo un lieve aumento del liquido cerebrospinale.

Nessuna alterazione macroscopica fu infine rilevata a carico degli organi ghiandolari a secrezione esterna ed interna, che furono tutti, e scrupolosamente, esaminati, solo il fegato ed il rene presentavano le note della parenchimatosi epatica e renale.

Anche l'esame istologico, eseguito con i comuni metodi di colorazione, rivelò assolutamente normale la struttura della ipofisi, tiroide, timo e capsule surrenali. Nessuna alterazione potè rilevarsi a carico degli elementi epiteliali delle paratiroidi, della tenue trama connettivale di queste, e dei vasi che vi decorrono; assenza, normale del resto, data la tenera età del soggetto, di cellule ossifile.

A carico del rene, incipiente rigonfiamento torbido degli epitelî e forte congestione arteriosa e venosa. A carico del fegato, rigonfiamento torbido ed incipiente degenerazione grassa degli epitelî, iperplasia del connettivo interstiziale periacinoso, nessun accenno a passaggio in tessuto fibroso, forte dilatazione di tutti i capillari, che si presentano fortemente ripieni, ma con pareti assolutamente normali. In alcuni punti le cellule epatiche, profondamente alterate, e compresse dai vasi sanguigni dilatati e dal connettivo iperplastico, sono assolutamente irriconoscibili.

Data la relativa frequenza con cui lesioni siffatte si osservano nella tubercolosi polmonare, riesce difficile poter stabilire anatomicamente l'importanza che loro spetta nella patogenesi delle manifestazioni nervose nel caso attuale.

A carico del sistema nervoso si riscontrarono gravi alterazioni nelle cellule della zona motrice del cervello e delle corna anteriori e laterali del rigonfiamento cervicale del midollo spinale, mentre furono trovate assolutamente normali quelle del rigonfiamento lombare. Tali alterazioni si possono così riassumere:

Zona rolandica: cromatolisi gravissima sino all'aspetto spugnoso ed alla vacuolizzazione delle cellule; non paiono alterati gli elementi della glia, almeno quanto è possibile giudicare col metodo di Nissl. Nei preparati colorati con ematossilina-eosina è facile scorgere forte dilatazione e riempimento dei capillari sanguigni, che si presentano, del resto, normali.

Midollo spinale, rigonfiamento cervicale: alterazioni analoghe a quelle riscontrate a carico delle cellule della corteccia nelle cellule del corno anteriore, e più ancora in quelle del corno laterale; infiltrazione parvicellulare a carico delle radici posteriori (decorso extraspinale). Formazioni lacunari in seno alla commissura grigia analoghe a quelle descritte in un caso dal Filia nella zona rolandica. Proliferazione dell'ependima, talora costituita da due o tre ordini di cellule; leggero ispessimento della pia solo in corrispondenza del cordone anteriore). Forte dilatazione e riempimento dei capillari sanguigni della metà posteriore del midollo, le pareti dei quali del resto non presentano neanche qui alterazioni di sorta (1).

(1) Del reperto, non privo d'interesse, riscontrato all'esame istologico del sistema nervoso in questo caso, avrò occasione di occuparmi più diffusamente in altra mia nota. Sento intanto il dovere di esprimere i sensi della più viva gratitudine all'illustre prof. Mingazzini, che mi fu guida preziosa in queste ricerche.

Non minore interesse di quello dei risultati forniti dal reperto anatomo-patologico presentarono i risultati delle varie osservazioni e ricerche cliniche che in questo caso potei compiere, grazie sopratutto all'intensità, alla variabilità ed alla lunga durata delle manifestazioni morbose.

Come ho riferito, nel lungo periodo di tempo che la bambina stette sotto la nostra osservazione, potemmo assistere allo svolgersi di tre infezioni diverse (varicella, tifo, tubercolosi polmonare acuta). Ora nessuna di esse dimostrò un'azione qualsiasi sul quadro morboso proprio della tetania (Escherich), la quale seguì un andamento indipendente dall'iniziarsi e dallo svolgersi di quelle.

Della varicella noi seguimmo solo la seconda metà del periodo di stato e quello di declinazione; ma, da quanto ci riferì la madre, non parve che l'inizio di essa sia stato contrassegnato da un qualche aggravarsi dei sintomi nervosi, nè questi si modificarono affatto col cessare della febbre e coll'esaurirsi dell'infezione.

Lo stesso possiamo dire per l'infezione tifoidea. Parve invero che l'inizio di essa avesse determinato un forte riaccendersi di tutti i sintomi nervosi; però potei ben tosto assicurarmi come l'infezione tifoidea poca, anzi nessuna influenza abbia spiegato in questa riacutizzazione, determinata piuttosto dalla ripresa della dieta lattea; essa infatti ebbe luogo la dimani della ripresa di questa dieta, si fece sempre più grave nei due giorni in cui il latte fu somministrato, tanto grave, che non ci sentimmo più autorizzati a continuar l' esperimento, e la vedemmo rapidamente dileguarsi appena sospesa la dieta lattea. Nè riacutizzazioni potemmo notare nell'ulteriore decorso dell' infezione tifoidea (neppure nel secondo periodo di questa, che è il più ricco in sintomi a carico del sistema nervoso), e tanto meno notammo alcun miglioramento dei sintomi spastici coll'estinguersi dell'infezione stessa. Ed a proposito del tifo sofferto dalla piccola paziente, mi si permetta di notare incidentalmente come, non ostante nel suo trattamento (dal 3° giorno in poi) fosse stata esclusa la dieta lattea, e la bambina fosse stata alimentata con minestrine di fosfatina e tapioca, pure l'infezione presentò un decorso estremamente benigno, sia per durata (giorni 12), che per mitezza di sintomi locali e generali. È inutile dire che la diagnosi fu convalidata con la sieroreazione.

Dei vari rimedi, di cui potemmo saggiare l'azione sulla tetania, accennerò solo al calcio (sotto forma di cloruro) ed alla paratiroidina, sia perchè poterono essere a lungo somministrati (l'olio di fegato di merluzzo fosforato si dovette sospendere per intolleranza), sia perchè la loro azione si collega alle due teorie messe avanti per spiegare la patogenesi della tetania.

Com'è noto, l'impiego del Ca nella terapia della tetania fu preconizzato dal Netter, e fu uno degli argomenti messi avanti contro la teoria di Stöltzner (che riteneva una stasi di calcio nell'organismo infantile causa della tetania) dai sostenitori della teoria opposta, che, facendo capo alla vedute della scuola italiana (Sabatani), ritenevano invece che la spasmofilia riconoscesse il suo momento patogenetico in un difetto di Ca nell'organismo. Di entrambe queste teorie credo di essermi occupato abbastanza diffusamente altrove (1). Al Netter, e ad altri dopo

(1) Policlinico, Sezione medica, 1910.

di lui, l'impiego del calcio avrebbe dato ottimi risultati; nel caso attuale fu somministrato per ben 12 giorni alla dose di gr. 1.50 *pro die*, senza che ci fosse stato dato di notare una qualche azione benefica sul decorso della tetania.

La paratiroidina Vassale (prep. dall'Istituto sieroterapico milanese) fu somministrata per otto giorni alla bambina, alla dose di 40-60 gocce al giorno. Durante la sua somministrazione i fatti spastici, anzichè diminuire, si accentuarono, aggravamento, che non vogliamo ascrivere all'uso della paratiroidina, ma che ad ogni modo parla eloquentemente in favore della nessuna efficacia dell'opoterapia paratiroidea nel caso attuale. Su tal riguardo ricorderò come all'autopsia le paratiroidi furono riscontrate normali per numero e per struttura (normali per abbondanza e colorabilità gli elementi epiteliali, nessun ispessimento della capsula o del connettivo interstiziale, in cui non era dato apprezzare alterazioni di sorta a carico dei suoi elementi, o dei vasi in esso contenuti, niente emorragie recenti o relitti di antiche).

Reperto parimenti negativo all'esame istologico delle paratiroidi ottenni in un altro caso di tetania venuto a morte pure nella Clinica pediatrica di Roma.

Trattavasi di un bambino di mesi 15, accolto in clinica per tetania, mughetto e broncopolmonite diffusa, per la quale versava in condizioni gravissime. Da circa un anno aveva incominciato a presentare qualche accesso di laringospasmo, cui seguirono accessi convulsivi brevi ma frequenti, tanto che solo raramente passava giorno senza che il bambino ne fosse colto. Negli intervalli gli arti si mantenevano piuttosto rigidi.

Al suo ingresso in Clinica il bambino presentava contratture generalizzate, laringospasmo, sintoma del facciale a sinistra, ipereccitabilità meccanica intensissima in altri gruppi muscolari, fenomeno del Trousseau. L'indomani scomparvero le contratture ed il sintoma del facciale, persisteva il respiro rumoroso, e si presentarono tremori diffusi tutte le volte che si tentava di sollevare il bambino. Questi fu colto da un accesso convulsivo poche ore prima della morte, che ebbe luogo due giorni dopo l'ingresso in Clinica. Date le gravi condizioni del bambino, non si potè fare un esame elettrico accurato; si potè solo grossolanamente rilevare dodici ore prima della morte che la Co Ap K si aveva con un intensità minore di 3 mA.

Anche in questo caso, come ho detto, all'esame istologico le paratiroidi presentarono una struttura assolutamente normale, nè si potè rilevare presenza di emorragie o di relitti di esse.

Non sono questi i primi casi, in cui nè il criterio terapeutico (Escherich), (1) nè quello anatomopatologico (Groser (2), Auerbach (3), Oppenheimer (4), ecc.) abbiano avvalorato l'origine ipoparatiroidea della spasmofilia infantile, ipotesi, che, sorta dalle ricerche dell'Erdheim e di Yanase, trovò il suo più forte sostenitore nell'Escherich, ed in Italia ebbe largo appoggio nelle ricerche di Jovane, Cattaneo, Simonini, ecc. Alle obiezioni mosse alla teoria ipoparatiroidea rispondeva l'Escherich che l'estratto

(1) *Die Tetanie der Kinder*. Vienna, Lipsia, 1909.
(2) Congr. dei naturalisti tedeschi. Königsberg, settembre 1910.
(3) Jahrb. f. Kinderheilk. B. 73. Ergänzungsh., p. 193.
(4) Jahrb. f. Kinderheilk. B. 73, p. 758.

della ghiandola morta deve essere molto differente dal prodotto dell'attività della ghiandola vivente, e che le lesioni delle paratiroidi nella tetania possono essere solo funzionali, o comunque non rilevabili con gli attuali nostri metodi di indagine. Capisco benissimo che tali spiegazioni hanno un valore non indifferente, e ci impediscono di rigettare senz'altro l'origine paratiroidea della tetania infantile, non ostante gli effetti nulli dati in parecchi casi dalla terapia paratiroidea, ed i reperti negativi ottenuti in molte ricerche istologiche; ma si converrà che in argomenti siffatti (quando cioè si tratta di stabilire l'importanza di un organo a secrezione interna nella genesi di peculiari stati morbosi) una teoria che non abbia in suo favore nè il criterio opoterapico, nè un costante reperto anatomo-patologico riposa, fino ad oggi almeno, su basi poco solide, e ad essa possiamo attribuire solo il valore di un'ipotesi.

L'unico fattore che nel primo caso spiegò una netta azione sul decorso della tetania fu la dieta. Al suo ingresso la bambina fu tenuta a dieta lattea assoluta; già al secondo giorno cominciarono ad accentuarsi le contratture degli arti superiori e la posizione ostetrica delle mani; all'ottavo giorno cominnciò a presentarsi il laringospasmo ed un'esageratissima eccitabilità meccanica muscolare; battendo col polpastrello su qualsiasi ventre muscolare, questo rapidamente ed energicamente contraevasi; quando si aveva da fare con muscoli a ventaglio (gran dentato, gran pettorale), con la percussione si potevano provocare rapide e vivaci contrazioni dei singoli fasci muscolari, che rispondevano isolatamente come se si battesse su una tastiera.

Eccitabilità elettrica: Co. ap. k. = m A. 2.0; Co. ch. k. = m A. 0.50.

Fu sospeso allora il latte, e sostituito con minestrine di riso, fosfatina e tapioca, diete, queste due ultime, che in base a mie precedenti ricerche eransi dimostrate sperimentalmente quasi atossiche dal punto di vista dell'auto-intossicazione intestinale. Effetto ne fu la rapida scomparsa del laringospasmo, ed una marcata attenuazione di tutti i sintomi.

Fu allora somministrato (dopo 7 giorni) nuovamente il latte, ed immediatamente assistemmo ad un rapido e fortissimo aggravarsi di tutti i sintomi, alla ricomparsa del laringospasmo e di intensissimi accessi spastici dolorosi, mai notati per lo innanzi.

Eccitabilità elettrica: Co. ap. k. = 1.50 m A.; Co. ch. k. = 0.25 m A.

Fu subito sospeso il latte e sostituito con minestrine a base di fosfatina e di Mellin's food, e le manifestazioni tetanoidi rapidamente si attenuarono, il fenomeno di Chwosteck scomparve a destra, ed era appena percettibile a sinistra, scomparvero gli accessi spastici dolorosi ed il laringospasmo, si attenuarono fortemente le contratture degli arti, e tutto il quadro assunse un aspetto talmente mite, quale mai per lo innanzi aveva presentato.

Eccitabità elettrica: Co. ap. k. = m A 3:0.; Co ch. k. = m A 0.75.

Presentando però la bambina un'assoluta ripugnanza per le minestrine, si dovette più tardi (dopo circa 10 giorni) tornare una terza volta alla dieta lattea; ma, contrariamente alle nostre previsioni, i sintomi nervosi non subirono un notevole aggravamento; solo molto più tardi, pochi giorni prima dell'esito letale, ritornò vivace il faciale, e si presentò qualche accesso di laringospasmo.

Quanto all'influenza che le altre diete abbiano potuto spiegare sul decorso della tetania, ben poco posso dire di preciso per ciascuna di esse, essendo stato costretto ad alternarle, data l'assoluta impossibilità, in cui m'imbattei, ad alimentar la bambina esclusivamente con qualcuna di esse. La somministrazione di uova, cui dovemmo ricorrere nell'ultimo periodo della malattia, data la riluttanza della bambina per gli altri cibi e la sua prostrazione, parve aggravare il quadro morboso, però contemporaneamente e per gli identici motivi si fu costretti a somministrarle anche del latte, d'onde la difficoltà nello stabilire quanto del lieve aggravamento del quadro morboso fosse da attribuire all'uno, e quanto all'altro alimento, o all'esito letale imminente.

Or, se l'azione della dieta lattea sul decorso della tetania in questo caso è innegabile, non è altrettanto facile dare un'interpretazione della diversa azione spiegata dal latte nei vari periodi in cui esso fu somministrato. La prima dieta lattea assoluta ebbe infatti un'effetto nocivo evidente, ma lento, la seconda rapido ed intensissimo, la terza molto dubbio, se non addirittura nullo. Orbene, io credo che molto difficilmente potremmo renderci conto di tale vario comportamento, senza ricorrerere alle leggi che regolano l'anafilassi, quel capitolo della patologia sperimentale, che, entrato timidamente nella patologia, specialmente infantile, attraverso la malattia da siero, poco alla volta ha finito con l'occupare un posto tanto importante nella patologia umana in genere, che non è arduo il prevedere che tra breve molti fatti di essa, per lo innanzi di oscuro significato, troveranno appunto nell'anafilassi la loro più logica interpretazione. A me pare che il diverso comportamento della dieta lattea nel caso presente ricordi appunto molto da vicino il comportamento delle manifestazioni anafilattiche.

La prima somministrazione di latte aggravò bensì il quadro morboso, ma solo lentamente, in guisa che esso solo al 18° giorno presentò una notevole intensità, quando cioè abbastanza energica doveva essere la sensibilizzazione dell'organismo. Tale sensibilizzazione si sarebbe intensificata nei sette giorni di pausa della dieta lattea; la ripresa infatti di questa avrebbe determinato il vero schok anafilattico, rappresentato dal rapido ed intenso aggravarsi di tutti i sintomi, fino a raggiungere una gravezza mai per lo innanzi raggiunta, che ci obbligava a troncare rapidamente la somministrazione del latte. Invece gli effetti della seconda ripresa della dieta lattea, contro la nostra aspettativa, sarebbero stati quasi nulli, trovandosi la piccola paziente in istato quasi di antianafilassi. Capisco benissimo che, a voler essere rigorosi, nel quadro da me tracciato è facile trovar delle discrepanze con quanto si osserva nell'anafilassi sperimentale; ma io credo che non bisogna perder di vista le grandi lacune che ancora ingombrano il campo dell'anafilassi sperimentale stessa, dove pure tutte le condizioni d'esperimento sono da noi prestabilite, lacune, che sono ancora maggiori nell'anafilassi umana, che più si avvicina all'anafilassi sperimentale (per tacere di altri fatti, ricorderò solo la malattia da siero nei *soggetti nuovi*), e molto maggiori dovranno evidentemente essere nell'anafilassi alimentare, dove le condizioni di assorbimento e di assimilazione, che pur tanta parte devono avere nella genesi dei fenomeni da anafilassi alimentare, ci sfuggono completamente. Non è difficile trovare nella letteratura dei fatti analoghi a quello da me messo in evidenza nel caso

attuale, anzi essi sono numerosissimi; per tacere degli altri, ricorderò i classici casi riferiti da Finkelstein (1). Schlossmann (2), Salge (3). Japha (4), ecc., in cui, dopo un periodo più o meno lungo di sospensione della dieta lattea, la somministrazione *anche di piccole quantità di latte* determinò la comparsa di fatti tossici gravissimi, come se si trattasse di un *vero e proprio avvelenamento*. Ora è evidentissimo che tali fatti non si possono avere che in soggetti già sensibilizzati, ed i fatti già riferiti si possono ritenere come schock anafilattici veri e propri.

Tale mio modo di vedere avevo per sommi capi esposto nell'aprile scorso al Congresso di Palermo, a proposito di una comunicazione del prof. N. Fede, ed è con vero piacere che constato come tal modo di concepire l' azione della dieta lattea nella tetania viene sempre più suffragato da nuove e più complete ossservazioni cliniche. Recentissimamente il Finizio (*Pediatria*, settembre 1911), riferisce, tra gli altri, uno dei tanti casi, in cui la somministrazione di piccole quantità di latte determinò la comparsa della tetania, che scompariva rapidamente appena sospeso il latte. In questo caso la natura anafilattica della tetania viene dimostrata dal Finizio, oltre che con varie considerazioni cliniche, con l'aver potuto constatare nel sangue del piccolo paziente la presenza di precipitine specifiche per il latte di mucca, fatto, che accompagna costantemente le manifestazioni anafilattiche, se pure non possiamo ritenerlo una dimostrazione assoluta della natura anafilattica di quelle manifestazioni. La prova del fuoco, com'è noto, è rappresentata dal poter determinare con il siero di tali soggetti l'anafilassi passiva.

Tale prova io ho tentato in un caso recentemente osservato nella Clinica del mio Maestro il prof. Concetti; i risultati però furono assolutamente negativi. Trattavasi di un bambino che a varie riprese aveva sofferto di tetania, e che fu accolto in Clinica quando le manifestazioni morbose erano le più complete e le più gravi che si potessero desiderare, faceva solo difettoil laringospasmo ; fatto degno di rilievo, perchè per lo più è appunto questo sintoma, quello che risente maggiormente l'influenza della dieta lattea, il caso attuale invece ci dice che non possiamo attribuire a tal fatto un valore assoluto. Il bambino pigliava giornalmente circa 200 grammi di latte. Bastarono 24 ore di dieta idrica, e la successiva alimentazione del bambino con minestrine, da cui era escluso il latte, perchè in 4-5 giorni i sintomi della tetania scomparissero del tutto. In queste condizioni fu prelevato il sangue, separandosi il siero, questo fu iniettato nel peritoneo di tre cavie alla dose di 1 cmc. ciascuna. Circa 24 ore dopo, ad ognuna di queste cavie veniva inoculato sotto la dura madre cmc. 0.10-0.25 di latte intero bollito; subito dopo gli animali presentarono tutti gravi sintomi nervosi (rotazione del capo all'indietro, vivacissimi movimenti di propulsione, ipertonia generalizzata, paresi del treno posteriore) ma poi in breve (5'-10') si rimettevano completamente. A tali sintomi non credo potere attribuire una grande importanza, essendosi osservati presso che uguali anche nei controlli.

---

(1) Monatsschr. f. Kinderheilk., IV, p. 65, 1905.
(2) Arch. f. Kinderheilk., Bd. L.; Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. IV, p. 205.
(3) Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. V, p. 213, 1905.
(4) Japha. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 42, p. 66.

Altrove esprimevo il convincimento che nella genesi della tetania potesse avere una parte non indifferente una deficenza nella funzionalità epatica, ipotesi già formulata da altri, e specialmente dal Mya, per la patogenesi dell'eclampsia infantile, che, come è noto, viene dall'Heubner e dal Concetti assimilata alla tetania, e comprese entrambe sotto la denominazione più vasta di spasmofilia. Ma l'idea della importanza di una probabile ipoepatia nella genesi della spasmofilia veniva in me avvalorata dai risultati fornitimi dallo studio della funzionalità epatica nel caso presente.

Le ricerche furono eseguite nei giorni 8-10 febbraio, a bambina perfettamente apiretica, e tenuta a dieta lattea, dieta, che manteneva già da otto giorni. Il quadro della tetania era completo ed ebbastanza grave, e tale si mantenne durante tutto il tempo che durarono le ricerche.

Non mi indugio a discutere sui mezzi che la chimica fisiologica ci fornisce per sondare la funzionalità epatica, avendo avuto altrove occasione di occuparmene (1). Così pure tralascio di occuparmi dei metodi seguìti nella analisi delle urine e delle feci già ivi ampiamente esposti.

L'esame delle urine, eseguito a varie riprese nel corso della malattia, diede i seguenti risultati: quantità cmc. 750-1100, reazione acida, densità 1003-1014, colorito ed aspetto variabile.

Albumina, zucchero, pigmenti biliari, uroeritrina costantemente assenti; di urobilinogeno solo tracce.

Indacano in quantità variabile, spesso rilevante.

Le evacuazioni si succedevano irregolarmente con marcata tendenza alla stipsi (un'evacuazione ogni 2-3 giorni); l'intestino fu sbarazzato con un clistere al principio ed alla fine delle ricerche.

I risultati di esse furono i seguenti:

8 febbraio. — Az. introdotto gm. 8.37; eliminato con le feci gm. 0.87 (2), con le urine gm. 8.57.

Bilancio: — gm. 1.07.

Urine: Az. T. gm. 8.57. Az. ureico gm. 3.4340. Az. ammoniacale = gm. 1.07.

Rapporti: $\frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. U.}} = \frac{100}{40.7}$ (2) $\frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. ammon.}} = 12.5$ (3).

9 febbraio. — Az. introdotto gm. 6.27; eliminato con le feci gm. 0.87 con le urine gm. 4.25.

Bilancio: + gm. 1.15

Urine: Az. T. gm. 4.25. Az. ureico gm. 1.937. Az. ammoniacale gm. 0.412.

Rapporti: $\frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. U.}} = 45.27$ $\frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. ammon.}} = 10.$

(1) Longo. *La funzionalità epatica nella tubercolosi infantile*. Policlinico, vol. XVIII, maggio 1911.

(2) Data la irregolarità nelle evacuazioni, esso fu determinato nelle feci dei tre giorni e diviso per 3.

(3) Nei rapporti che seguono verrà solo riferito il denominatore supponendosi l'Az. T. costantemente uguale a 100.

10 febbraio. — Az. introdotto gm. 5.70; eliminato con le feci gm. 0.87, con le urine gm. 6.10.

Bilancio: — gm. 1.27.

Urine: Az. T. gm. 6.10. Az. ureico gm. 2.17. Az. ammoniacale gm. 0.763.

Rapporti: $\frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. U.}} = 37.50 \quad \frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. ammon.}} = 13.21.$

Media dei risultati:

Az. introdotto giornalmente gm. 6.78. Eliminato con le urine gm. 6.31, con le feci gm. 0.87.

Bilancio: — gm. 0.91.

Urine: Az. Totale gm. 6.31, Az. ureico gm. 2.514, Az. ammoniacale gm. 0.748

Rapporti: $\frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. U.}} = 40.95 \quad \frac{\text{Az. T.}}{\text{Az. ammon.}} = 11.90.$

I risultati di tali ricerche furono così evidenti, che credo assolutamente inutile il soffermarmi ad illustrarli. Il rapporto azoturico bassissimo, sia che noi accettiamo come normali i valori da me ottenuti in altre ricerche su bambini normali (92.8-92.4), o quello del Bodtker (88.41), o quello del Pfaundler (50.53, da molti ritenuto eccessivamente basso), l'ammoniuria marcatissima di fronte alla normale (3.8-3.73) chiaramente depongono per una ossidazione epatica deficientissima, almeno fino a quando più validi argomenti di quelli messi avanti fino ad oggi, non avranno demolita la classica teoria dell'ureogenesi epatica. Che se qualche dubbio al riguardo potesse sussistere, basterebbero i risultati forniti dalla levulosuria alimentare (positiva con la somministrazione di gm. 10 di levulosio) per diradarlo. Contrariamente a quanto ho notato a proposito delle alterazioni anatomiche riscontrate a carico della ghiandola epatica, non credo che la tubercolosi (che dovevamo supporre già latente nella piccola paziente) poteva aver determinato una ipoepatia così manifesta, avendo io già potuto dimostrare che la tubercolosi, anche florida, e tanto meno la cronica e la latente, poco o punto altera nell'infanzia la funzionalità epatica, ammeno che il processo tubercolare non interessi direttamente o indirettamente il fegato. Potremo bensì nel caso nostro mettere in relazione l'ipoepatia col rachitismo (Nobecourt), ma ciò nulla toglie all'importanza che potrebbe spettarle nella genesi della spasmofilia, quando si pensi che il rachitismo rappresenta un sustrato quasi costante della tetania, e, quando esso manca, incontriamo altri processi morbosi, che più o meno profondamente alterano la funzionalità epatica (alcoolismo, gastrectasia, enteriti ripetute) ecc.

Pur ritenendo, come più su ho notato, che la teoria paratiroidea abbia bisogno ancora di ulteriori ricerche che ne consolidino le basi, non credo che essa contraddica l'ipotesi, che riconosce in una deficiente attività tossicolitica del fegato la genesi della spasmofilia infantile, credo anzi che le due ipotesi si completino a vicenda. Noi infatti possiamo benissimo supporre, conformemente alle idee del mio illustre Maestro il prof. Concetti, che le sostanze tossiche, contenute nel tubo digerente, possano riuscire ancora indifferenti all'organismo, quando, sorpassata la doppia barriera intestinale ed epatica, vengano convenientemente neutralizzate dalle ghiandole a secrezione interna, e sufficientemente eliminate dagli emuntorî, e che

solo quando ci troviamo di fronte a deficienze funzionali di questi apparati di difesa, solo allora si ha lo scoppio dei fenomeni tossici, che tanto più facilmente si riverbereranno sul sistema nervoso infantile, in quanto che in questo, secondo la geniale concezione del Mya, potremmo supporre un tossotropismo positivo (nel senso di Ehrlich) per le sostanze tossiche suddette. Così inteso il meccanismo patogenetico della spasmofilia, perde alquanto in semplicità e si fa più complesso, ma a mio modo di vedere si avvicina di più alla vera condizione delle cose.

Tanto meno lo stesso concetto dell'importanza di una deficienza della funzionalità epatica nella patogenesi della tetania ostacola l'ipotesi già da me formulata sulle probabili relazioni, che potrebbero sussistere tra anafilassi alimentare (lattea?) e tetania. Quando pensiamo infatti all'importanza non indifferente che in base alle ricerche del Pacchioni e del Carlini (1) spetterebbe al fegato nell'assimilazione delle albumine eterogenee, riuscirà facile l'intendere come una lesione della funzionalità epatica possa avere un'importanza grandissima nel determinismo dell'anafilassi alimentare.

Conclusioni.

Riassumendo in poche parole quanto son venuto esponendo, abbiamo:

1° che nel caso da me più a lungo seguìto si dimostrò affatto nulla l'azione di talune infezioni (varicella, tifo, tubercolosi) sul decorso della tetania;

2° che similmente nulli furono gli effetti terapeutici dei sali di calcio e della paratiroidina;

3° che la dieta lattea aggravò più o meno notevolmente i sintomi della tetania, e la varia intensità delle varie riacutizzazioni determinate da essa ricordarono molto da vicino il comportarsi delle manifestazioni anafilattiche, ciò che renderebbe molto verosimile un'ipotesi che tendesse ad avvicinare la patogenesi della tetania ad un'anafilassi alimentare (lattea);

4° che le indagini di semejologia chimica del fegato rivelarono una grave deficienza nella funzionalità di quest'organo, deficienza, cui spetta una parte non indifferente nella genesi della tetania, molto verosimilmente insieme a deficienze funzionali di altri organi di difesa dell'organismo;

5° che all'esame necroscopico, macro- e microscopico, non si riscontrarono alterazioni di sorta a carico delle ghiandole a secrezione interna, comprese le paratiroidi, che si presentarono normali anche nel secondo paziente affetto da spasmofilia, in cui furono esaminate. Degno di nota è questo reperto negativo, sopratutto se lo si mette in relazione con la lunga durata del male e la gravezza del quadro morboso;

6° alterazioni di una certa intensità si riscontrarono invece a carico del sistema nervoso centrale rappresentate da intensa cromatolisi delle cellule della sostanza grigia della zona rolandica, e delle corna laterali ad anteriori del rigonfiamento cervicale del midollo spinale, e da formazioni lacunari in seno alla commissura grigia di quest'ultimo.

---

(1) Pacchioni e Carlini. Atti del V Congresso pediatrico. Roma, 1905.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. E. MARAGLIANO

Contributo allo studio della eliminazione intestinale

Ricerche sperimentali

per il dott. GIOACCHINO BRECCIA, assistente.

Le nozioni, che si hanno attualmente sulla funzione eliminatrice dell'intestino, non sono nè recenti, nè scarse. Da un lato lo studio clinico, ricercando i poteri vicarianti degli organi emuntorî, assurse ad osservazioni, che possono avere la dignità di veri esperimenti sull'uomo, e le molteplici solidarietà funzionali fra rene, cute ed intestino nei più svariati processi morbosi, formano attualmente uno dei più importanti capitoli di fisiopatologia, in ordine sopratutto alle affezioni renali con imperfetta eliminazione e alle forme morbose tossiche esogene o endogene e tossinfettive. Dall'altro lato le ricerche di farmacologia, studiando il destino delle sostanze medicamentose, introdotte nei liquidi dell'organismo, stabilirono numerosissimi fatti dimostranti, come l'intestino abbia una parte notevolissima nella eliminazione delle sostanze estranee alla composizione dei tessuti, che si trovino eventualmente nel circolo generale. La fisiologia infine ha dimostrato quale parte abbia il sistema gastro-enterico, nella emissione dei prodotti della economia organica.

Un triplice ordine di fatti si presentano adunque all'esame in rapporto alla funzione eliminatrice intestinale, e cioè fenomeni di pertinenza clinica, fenomeni di pertinenza sperimentale e fra questi ultimi, una classe pertinente più particolarmente alla fisiologia, una classe di spettanza della farmacologia. Non è possibile in questa nota riandare l'attuale stato delle nostre cognizioni sopra questo argomento e corroborare le cognizioni attuali con una conveniente discussione critica. Di ciò mi riservo in altro lavoro.

Io voglio per ora soltanto colle attuali ricerche, richiamare l'attenzione sopra il fatto che molte sostanze del gruppo delle urofane, ed altre che hanno il comportamento di colloidi, escono per la via intestinale, in misura maggiore o minore relativamente alla via renale, e si rendono così visibili e riconoscibili all'esame chimico delle feci. Per ora non è che una metodica che cerco di affermare a scopi ulteriori di indagine, rispettivamente in ordine all'accertamento di quelle condizioni, secondo le quali varia la funzione eliminatrice della via intestinale, il cui studio è per i miei esperimenti, affrontato con ricerche agevoli e dirette.

In ulteriori contributi studierò quali siano queste variazioni della funzione eliminatrice dell'intestino rispetto alle analoghe e solidali funzioni degli altri sistemi emuntori.

I. — Metodo del bleu di metilene.

Tecnica. — Preparo una soluzione acquosa centesimale di bleu di metilene Grübler (a questo scopo mi servo del preparato destinato alle iniezioni ipodermiche) previa asepsi più completa possibile. Questa soluzione inietto nella vena marginale dell'orecchio di conigli sani e di peso medio dai 1500 a 2000 gm. nella quantità di 2 a 5 cmc. Metto gli animali d'esperimento in una larga campana di vetro fornita di apertura inferiore, che chiudo con tappo di gomma a più fori, sotto il quale mediante un bicchiere raccolgo le orine, le feci rimangono conservate nella campana. Questo metodo meglio che gli ordinari dispositivi serve a separare le feci dalle orine, perchè queste, data la forma delle ordinarie campane, defluiscono rapidamente nel bicchiere appena bagnando il materiale solido sovrastante.

Le feci raccolte sono lavate rapidamente a più acque e assoggettate ad una infusione nell'acqua per 6-12 ore, triturandole finamente, quindi decantate. Alcune volte, quando la sostanza in ricerca è in piccola quantità, conviene meglio fare una sospensione il più possibile tenue e omogenea in acqua ed agire direttamente su di essa senza alcuna decantazione.

La ricerca del bleu di metilene pratico col metodo più in uso, cioè osservo il colorito dell'acqua di infusione o di sospensione delle feci ed in seguito con aggiunta di acido acetico, mediante la ebollizione metto in evidenza il cromogeno o leucoprodotto del bleu, il quale, come è noto, esce in varia quantità anche dal rene, insieme al bleu immodificato. Le prove eseguite con le feci emesse spontaneamente dall'animale e ricuperate, come è detto, ripeto, prelevandole direttamente dall'intestino degli animali uccisi e le ripeto ancora sull'acqua in lavaggio di esso.

Senz'altro dico subito, che questa tecnica ho praticato ancora per la ricerca delle altre sostanze coloranti, che più sotto esamineremo.

Risultati. — Il bleu di metilene passa rapidamente nelle urine del coniglio e cioè dalle tre alle 10 ore dopo l'iniezione, come tale va mano a mano diminuendo fra le 48 e le 72 ore, in fine passa come cromogeno, rilevabile con l'acido acetico e la ebollizione.

Nelle feci il bleu di metilene passa sempre come cromogeno. O almeno la colorazione delle feci, a qualunque diluizione si osservi l'estratto acquoso, o la sospensione, non presenta mai alcuna tinta, che ricordi con chiarezza il colore del preparato.

Il cromogeno del bleu di metilene si presenta nelle feci dalle sei alle 24 ore dopo l'iniezione, diminuisce successivamente a grado a grado ed è raro che si dimostri al di là delle 48 ore dalla iniezione.

La via principale della iniezione del bleu di metilene è adunque la via delle orine; per le feci è emesso in quantità di gran lunga inferiore, alle volte la sua presenza si dimostra, come una leggerissima tinta dopo l'acidificazione e il riscaldamento. La ragione dei rari casi, in cui il bleu cromogeno esce in così piccola quantità non mi sembra potere attribuire a condizioni estrinseche all'organismo dell'animale singolo, in cui si esperimenta.

La quantità sufficiente di bleu di metilene capace di dare colorazioni molto appariscenti è di 5 cmc. della soluzione centesimale, pari a 5 cgm. della sostanza, per un coniglio che pesi dai 1500 ai 2000 gm.

II. — Metodo della rosanilina.

Tecnica. — Preparo una soluzione centesimale di rosanilina Grübler per iniezione, con tutte le stesse precauzioni indicate per il bleu di metilene e l'inietto nella vena marginale dell'orecchio del coniglio. I modi di raccogliere le feci e di sottoporle all'esame sono quelli stessi già detti. Usai anche qui oltre l'osservazione del colorito delle feci e dei loro estratti e sospensioni, anche la ricerca del cromogeno mediante l'ebollizione e l'acido acetico, questo metodo mette in evidenza la colorazione rosa arancio della rosanilina prima non evidente nel materiale impiegato.

Risultati. — La rosanilina passa nelle orine del coniglio presso a poco in un tempo eguale a quello che impiega il bleu di metilene e quasi nello stesso tempo scompare alla ricerca del cromogeno col solito metodo. Alcune volte però la sua eliminazione a parità di quantità iniettate, si mostra più lunga che non quella del bleu di metilene.

Nelle feci la rosanilina mai appare come tale, in quantità almeno da essere rilevata con le ricerche dirette, si manifesta bensì come cromogeno in maniera assai caratteristica. Al pari del bleu di metilene la rosanilina si elimina in maggiore misura per le orine che non le feci e la sua reazione si ottiene pressochè per la stessa durata di tempo dalla iniezione che il bleu di metilene.

Il bleu di metilene e la rosanilina mi sembrano i migliori metodi di ricerca della eliminazione intestinale.

III. — Metodo dell'indigocarminio.

Tecnica. — Uso una soluzione di indigocarminio di Grübler per uso di iniezione, del doppio più concentrata di quelle di bleu di metilene e di rosanilina, ed inietto nella vena marginale dei conigli gli stessi volumi che impiegavo per le sostanze precedenti, che però in questo caso si debbono equivalere a quantità doppie (2.5 cmc. = 4.10 cgm.).

Per la ricerca della sostanza nelle feci prelevate e trattate coi metodi già detti e nelle orine, uso l'osservazione diretta senza aggiunta di sostanze di sorta. Questo metodo di ricerca in ordine al mettere in evidenza la presenza dell'indigocarminio, è a mia esperienza il più adatto allo scopo.

Risultati. — L'indigocarminio passa nell'orine negli stessi tempi già addietro indicati. Prendo per norma la durata media della comparsa della colorazione caratteristica nel maggior numero delle esperienze essendo, secondo la mia esperienza, poco sicuro fidarsi su variazioni di tempo poco notevoli, anche perchè la prelevazione diretta delle orine e delle feci a mano a mano che esse si formano, riuscirebbe un còmpito assai difficile ed infido.

Nelle feci la quantità di indigocarminio che si rileva è assai più lieve che non per le altre sostanze già osservate. È concesso però, usando 5 cmc. di soluzione al 2 % pari a 10 cgm. di sostanza, di vedere una tenue sì, ma evidente colorazione delle feci, che spicca bene sul qualsiasi eventuale colorito delle infusioni fecali filtrate o delle sospensioni. La durata della eliminazione di questa sostanza è ancora assai breve, cioè entro le prime 24 ore si elimina e scompare rapidamente, secondo quanto mi è stato dato d'osservare nel maggiore numero dei casi.

La ricerca della eliminazione intestinale con questo metodo, è quanto mai delicata ed è incomparabilmente meno sensibile di quello che si possa adoperando il bleu di metilene e la rosanilina.

IV. — **Metodo della fluorescina.**

Tecnica. — Uso una soluzione centesimale alcoolica di fluorescina. La soluzione acquosa riesce alquanto meno bene in grazia alla maggiore diluizione, a cui converrebbe arrivare per rendere la fluorescina nella stessa ragione iniettabile.

Volendo adunque io usare gli stessi volumi di liquido introdotto e gli stessi pesi di sostanza colorata, ho dovuto ricorrere a questo mezzo. Iniettare però nelle vene la soluzione alcoolica non si può, a causa delle gravi alterazioni del sangue, che il solvente determina. Ho praticato perciò la iniezione sottocutanea nella stessa quantità di 2 a 5 cmc. pari a 2-5 cgm. di sostanza.

I metodi consecutivi di ricerca rimangono tuttavia gli stessi.

La ricerca chimica della fluorescina si basa sulla osservazione diretta, perchè le più piccole quantità di sostanza presente servono a dare delle fluorescenze notevolissime, come è noto. Volendo eventualmente aumentare la fluorescenza basta alcalinizzare lievemente con ammoniaca, il che per il mio scopo non è stato neppure necessario.

Risultati. — La fluorescenza delle orine è precocissima, rispetto al momento della iniezione, di gran lunga superiore a quella degli altri mezzi adoperati, la durata della eliminazione del pari si estende per lo più al di là del terzo giorno, per 5 cmc. di soluzione centesimale iniettata sottocute.

Per le feci la fluorescenza compare pure rapidamente e continua altrettanto che nelle orine.

La fluorescina adunque è un ottimo mezzo per dimostrarre sperimentalmente il passaggio nelle feci di sostanze estranee all'organismo sperimentalmente introdotte e si presta ancora a dimostrare l'eventuale eliminazione per le vie secretive che portano liquidi colorati, come per es. la bile.

Per vedere infatti quale parte avesse la via biliare nella eliminazione per le feci delle sostanze coloranti da me impiegate, ho ricercato nella bile la fluorescenza. Questa non ho potuto trovare manifestamente per le dosi da me impiegate. È così che io ritengo come probabile essere la via intestinale la precipua via di eliminazione per le feci delle sostanze estranee e coloranti da me introdotte.

V. — Metodo della adrenalina.

Tecnica. — Questa sostanza avendo una costituzione organica, e siccome abitualmente nei liquidi dei tessuti nella quantità da me usata non passa, credetti mi servisse abbastanza bene allo scopo, tanto più che la sua determinazione avviene in modo incontrovertibile per una cauta tecnica.

È così che l'introduzione di essa sperimentalmente rappresenterebbe, a mio modo di vedere, per l'organismo un tossico non elettrolita di alta composizione chimica ed incapace di agire come veleno protoplasmatico vero e proprio.

Ho usato dosi elevate e mortali di questa sostanza allo scopo di poter disporre di quantità considerevoli di essa, previsto che la quantità emessa dall'intestino non poteva essere certo molto rilevante. Basta uno o due cmc. di soluzione millesimale di adrenalina per uccidere un coniglio di peso medio ed in poco tempo. Non è esperibile l'iniezione endovenosa di tali quantità e anche di assai minori, perchè con 1 cmc. spesso l'animale muore fulminato. A me non è riuscito per dosi forti far sopravvivere l'animale al disopra dei 10 minuti. In questi casi giova lasciare dopo morte l'animale indisturbato per 10 o 13 ore e quindi ricercare le feci, come se esso fosse di recente ucciso, per ottenere positiva nel maggior numero dei casi la ricerca dell'adrenalina. Morto l'animale, le feci si prelevano direttamente dall'intestino e si mescolano con l'acqua di lavaggio fatta scorrere senza aprirlo, mediante un imbuto. Questa precauzione serve ad evitare che l'acqua di lavamento venga a contatto con i vasellini beanti recisi del mesenterio.

La ricerca della adrenalina ho fatto col metodo dello Zanfrognini e col metodo di Commessati.

Risultati. — La intossicazione acuta e mortale della adrenalina permette di rilevare nelle feci traccie bene evidenti di adrenalina, usando comparativamente i due metodi di ricerca su esposti. La intossicazione cronica dà risultati assai meno evidenti, forse perchè la eliminazione di essa avviene gradualmente ed in quantità molto lievi.

Le ricerche dell'adrenalina da me eseguite sembrano dimostrare evidentemente che anche sostanze di origine endogena, che abitualmente non circolano nel sangue e nei liquidi dei tessuti possono eliminarsi all'esterno per la via fecale, la quale così si dimostra essere una via secondaria, ma importante della eliminazione dei tossici.

VI. — Metodo del ferro idrato in sospensione colloide.

È noto per numerosi lavori, come una delle vie della eliminazione del ferro ione sia la via fecale, quando il ferro venga introdotto per la cute o per le vene.

Il metodo del ferro idrato trasporta il metallo in una sospensione colloide che non dà alcuna reazione del ferro ione.

Tecnica. — Preparo una soluzione di ferro idrato in sospensione colloide per mezzo della elettrolisi del ferro in soluzione di gomma arabica al ½ o 1 %. Uso di lanciare la corrente elettrica attraverso alla soluzione gommosa mediante due reofori di ferro il più chimicamente puro, a tale scopo impiego delle corde armo-

niche di piccolissime dimensioni. Mediante la corrente elettrica, il ferro si idrata e si sospende in forma colloide nella soluzione gommosa.

Questo stesso preparato usai in altro mio lavoro per via ipodermica ed endovenosa. Con questo metodo si ottiene un ferro abbastanza attivo il quale si presenta di colorito giallo arancio più o meno carico che resiste alla ebollizione ed alla filtrazione come alcuni colloidi metallici fissi. Inietto nella vena marginale del coniglio questo liquido nella quantità di 5-10 cmc. pari a 2 o 5 cgm. di ferro. La ricerca pratico nelle feci con i soliti reattivi coloranti del ferro (ferrocianuro potassico, ecc.).

Risultati. — Il ferro idrato in sospensione colloidale passa nelle feci entro le 24 ore. Si presenta allo stato colloidale o meglio non dà alcuna reazione del ferro, se non previa acidificazione mediante acidi forti. La durata della sua eliminazione è relativa alla quantità di ferro introdotto. Mai però ho riscontrato anche con il massimo da me iniettato la reazione del ferro al di là del terzo giorno della eliminazione.

VII. — **Iniezione delle polveri insolubili.**

Tecnica. — Ho scelto come polvere insolubile il carbone animale finamente sospeso in acqua di fonte. Ho iniettato sotto cute alla cavia 5-10 cmc. di tale sospensione ed ho osservato istologicamente l'intestino in periodi successivi di tempo eguali e distanti di circa 48 ore ciascuno.

Risultati. — La ricerca delle particelle di carbone nelle maglie dei tessuti intestinali riesce assai delicata, anche perchè ove non sia cautamente praticata può essere causa di errori notevoli di interpretazione. Tuttavia da ricerche molteplici eseguite con preparati colorati e preparati unicamente montati, senza aggiunta di alcun colore, mi sono fatto la persuasione che le particelle di carbone iniettate sotto cute possono passare nelle maglie dello intestino in tempo variabile a seconda della finezza della polvere di carbone e della diluizione della sospensione impiegata. Osservando i preparati anatomici si osserva che negli strati sottosierosi si trovano scarsi, ma ben evidenti corpicciuoli neri ed opachi i quali si allineano nello spazio linfatico sottosieroso. Alle volte gli stessi corpuscoli riesce agevole dimostrare nella sottomucosa e nella muscolare della mucosa, alcune volte si trovano ad occupare lo spazio centrale del villo e alle volte se ne osservano alcuni più sottili e rari nel profondo degli epitelii del villo stesso.

Queste ricerche sembrano dimostrare che, come è noto per altre ricerche di indole puramente anatomica, la via linfatica intestinale può venire in diretta relazione con tutti gli spazi linfatici dell'organismo, come tali dovendosi intendere il tessuto cellulare sottocutaneo, le guaine dei vasi e gli spazi sierosi e sottosierosi.

VIII. — **Ricerca dei prodotti bacillari e dei bacilli.**

Questo genere di ricerche io ho attualmente appena incominciato a impiantare. Riferirò i risultati finora ottenuti come nota preventiva. La ricerca ulteriore io continuo attualmente e, data la estensione che questa prende di giorno in giorno, meriterà di essere riferita separatamente.

La barriera intestinale, come via di passaggio ai bacteri ed ai loro prodotti è stata largamente ricercata in un altro senso, e cioè nel senso dell'eventuale passaggio di bacteri e di tossine dall'intestino al sangue, meno abbondanti e meno organici sono i resultati ottenuti in ordine al passaggio inverso.

L'importanza di una ricerca metodica in questa direttiva non è chi non veda quando si pensi il suo significato in ordine al concetto patogenetico e profilattico a cui possono guidarci i risultati ottenuti.

A questo scopo fin da ora ho praticato ricerche in ordine al potere agglutinante e precipitante, nonchè alla presenza di anticorpi specifici nelle feci di tubercolosi, i quali non avevano aspettorato e che presentavano localizzazioni tubercolari chiuse. I risultati di queste ricerche sono stati fino al presente negativi.

Gli estratti fecali non presentarono alcuna azione chiaramente specifica.

In ordine alla ricerca del passaggio di bacteri dal sangue alle feci, mi sono servito del *bacillus clavatus* scoperto dal Biffi e fornitomi cortesemente dal professor Sclavo di Siena. Come è noto questo bacillo ha la proprietà di produtre spore morfologicamente caratteristiche che resistono tenacemente alla ebollizione. La ricerca di questo bacillo è così assai agevole: basta infatti per isolarlo bollire i tessuti, gli organi o i liquidi in cui esso si suppone annidato e seminarli negli ordinari mezzi di coltura. È così che ove sia stata impiegata per la iniezione nell'animale una cultura di *clavatus* bene sporificata, le spore sopravvivono alla ebollizione e riproducono il bacillo nel mezzo. Per ulteriori schiarimenti sull'uso di codesto germe, rimando ai lavori del prof. Ruata di Bologna e a quelli dell'Istituto del prof. Sclavo di Siena.

Le ricerche per la eliminazione dei bacilli dalle feci ho istituito così: ho iniettato una cultura di *clavatus* in brodo bene sporificata a cavie adulte di peso medio di 400-600 gm. Ho conservato l'animale in imbuti di vetro così che le orine defluissero separatamente e le feci rimanessero nell'imbuto mediante graticci metallici da me costruiti. Le feci prelevate le lavavo ripetutamente ad acqua corrente e poi stemperavo in acqua sterile e bollivo per cinque minuti. Con questo materiale infettavo tubi di brodo e di altri mezzi usuali.

Dopo 24 ore osservavo le culture e ricercavo la presenza del bacillo separato.

Non occorre dire che mi fornivo controlli mediante feci di cavia non trattata, previamente bollite, con cui facevo egualmente le seminagioni. I risultati ottenuti con questo sistema chiaramente dimostrano che il bacillo *clavatus* passa in tempo di 48-72 ore nelle feci dell'animale inoculato, mentre le feci di cavia sana seminate dopo la ebollizione non presentano alcun sviluppo batterico di sorta.

Conclusioni.

Dai risultati delle ricerche finora istituiti si può concludere in modo generale essere la via intestinale una delle importanti vie di eliminazione per i prodotti estranei che circolano nell'organismo.

Che alcuni bacilli possono sorpassare la via intestinale e riscontrarsi nelle feci.

E che le tossine batteriche superano la barriera intestinale, almeno per le mie ricerche, con una difficoltà assai maggiore.

Volendo fare deduzioni in ordine clinico e patologico possiamo fin d'ora intravedere come l'emuntorio intestinale possa avere una parte elevata nella eliminazione dei prodotti estranei tossici o batterici e come, sia agli effetti terapeutici, sia agli effetti puramente patogenetici, non deve essere trascurata, ma merita la più grande considerazione del patologo e del clinico.

IV.

SEZIONE MEDICA DEL R. OSPEDALE DI GROSSETO
diretta dal prof. G. MEMMI

La funzionalità epatica nei malarici, saggiata col levulosio

per il dott. PERICLE POZZILLI (già aiuto), medico primario
dell'Ospedale di Copparo.

Importanza della funzionalità epatica in genere, nella malaria in ispecie. — L'importanza del fegato nella economia animale appare evidente quando si consideri la pluralità e la complessità delle sue funzioni, che possono indurre gravi alterazioni nel metabolismo generale dell'organismo. Se si considera infatti la quantità e la qualità del sangue che circola in quest'organo, sangue che contiene una gran parte dei prodotti della digestione, si dovrà ritenere dagli studi sulla struttura, sulla secrezione e sulla funzione chimica di esso, che nella cellula epatica si svolgono processi molto complessi.

Sappiamo — tra le più importanti funzioni - che la cellula epatica trasforma gli zuccheri giunti al fegato dal sangue portale, e con un più complesso metabolismo trasforma i corpi proteici in *glicogene*, che viene fissato e depositato nel fegato, e di là passa, trasformandosi in *glicosio* (funzione *glicogenica*), agli altri organi e nel circolo generale.

Le esperienze di Cl. Bernard, seguìte e confermate da Schiff, Lussana, Moleschott, Lehmann, Hansen, E. Cavazzani, Chauffard, Sachs, Montuori, Strauss e tanti altri misero in luce ed affermarono la *glicogenesi epatica*.

È anche nel fegato che si forma, se non tutta l'*urea*, per lo meno una gran parte di questa sostanza azotata, che rappresenta il prodotto ultimo e il più notevole del catabolismo dei corpi proteici. È stato dimostrato da Schröder, Salomon, Minkowski, che nel fegato, mediante processi sintetici, avviene la trasformazione dei prodotti di scissione (amino-acidi) delle sostanze proteiche in urea.

Sembra anche che per opera delle cellule epatiche avvenga la trasformazione in urea dei prodotti catabolici della milza, delle glandole gastriche, intestinali e del pancreas, che arrivano al fegato mediante il sistema portale.

Il fegato viene così ad assumere un potere protettivo pei veleni organici (ammoniaca, acido carbonico) funzione del resto strettamente legata a quella glicogenica. Questa azione protettiva, depurativa, antitossica del fegato viene *perduta*, allorchè è alterata la cellula epatica (Bouchard, Roger, Duprè, ecc.).

Che infatti le tossine batteriche abbiano un'azione alterante sul parenchima epatico, è stato esaurientemente dimostrato da numerose ricerche cliniche e sperimentali (Michelazzi e Gori nell'infezione tifoide e nelle infezioni streptococciche, Vittorio Ascoli nell'infezione tubercolare, Rebaudi, Crisafi, Zuccola in varie malattie infettive, Basile nella malaria).

Nella malaria, alla quale il nostro lavoro è specialmente rivolto, sappiamo che il fegato subisce profonde alterazioni anatomo-patologiche.

Dopo di avere così, in modo sommario, accennato alle principali funzioni della cellula epatica, e alle varie alterazioni di essa, vogliamo soffermarci alquanto sull'importanza che le lesioni epatiche hanno nella *malaria*.

Patologia del fegato nell'infezione malarica. — Come la milza, così anche il fegato è aumentato di volume, la superficie di sezione è liscia, lucente, di colore rosso-bruno o ardesiaco, molle, talvolta anche flaccido, molto ricco di sangue.

All'esame microscopico si rileva: nei capillari intralobulari dilatati si trovano numerosi macrofagi pigmentiferi, i quali in alcune sezioni sembrano occluderne il lume: gli endoteli dei capillari sono rigonfi e contengono spesso zolle di pigmento e parassiti alterati. Le cellule stellate perivascolari del Kupfer sono fortemente pigmentate: in queste talvolta si osservano forme di cariocinesi, da interpretarsi come processo di rigenerazione.

Nelle cellule epatiche non si trova mai melanina, ma un pigmento (che risulta da una quantità di massoline giallognole) di origine emoglobinica. La pigmentazione ocracea, intensa nelle cellule più centrali del lobulo epatico, va diminuendo dal centro alla periferia: tale pigmentazione ocracea si riconosce nettamente all'esame a fresco della raschiatura del fegato. Che la pigmentazione ocracea poi derivi dalla emoglobina degli globuli rossi precocemente necrosati (ottonati), lo prova il fatto che tale sostanza ha le stesse reazioni del ferro (trattata infatti con acido cloridrico e ferro-cianuro di potassio, la sezione si colora in azzurro).

Nel lume dei vasi si riscontrano accumuli di endoteli sfaldati, leucociti pigmentati, determinanti lesioni vasali, che sono la causa principale delle alterazioni cellulari.

La cistifellea contiene molta bile densa, di color bruno; questo fatto, come pure la policolia e l'ittero emo-epatogeno in alcune forme gravi di infezione malarica, deve attribuirsi alla intensa emolisi: l'itterizia perciò è pleiocromica.

Anche agli antichi medici erano note alcune alterazioni del fegato: *primum in iis, qui ob tertianas perniciosas occiderunt, ingens malorum sedes sub aspectum venit in abdomine, ubi omnia livida et potissimum hepar subfusci, ac bilis cystica atri coloris passim occurrerunt* (Lancisi).

La melanosi, diffusa ed intensa nelle forme di malaria acuta, diminuisce nelle alterazioni croniche, e si localizza prima alla periferia dei lobuli non nettamente distinti; all'esame micsoscopico, in questo stadio, si nota: dilatazione diffusa dei capillari e degli spazi linfatici perivascolari contenenti leucociti e blocchi di pigmento; zone di necrosi delle cellule epatiche, e nei lobuli, intorno ai focolai di necrosi, si nota un' attiva neoformazione cariocinetica delle cellule sane, che comincia nel centro dei lobuli e si estende al lobulo intero. In queste parti si riscontrano cellule

giganti con nucleo gemmante, simili a quelle del midollo osseo, intravascolari o addossate alle pareti vasali.

A mano a mano che la melanosi diminuisce, essa si localizza solo all'intorno dei lobuli (*melanosi perilobulare*): il fegato è ingrandito, la consistenza alquanto aumentata, e alla superficie di sezione si vedono tutti i lobuli ben delimitati da un sottile contorno ardesiaco; si possono così osservare dei lobuli ipertrofici 2-3 volte più voluminosi del normale. Contemporaneamente si nota una lieve iperplasia del connettivo perivasale e di quello degli spazi triangolari.

In ultimo, la melanosi, quando l'infezione è spenta da mesi, è così minima da trovarsene poche tracce solo all'esame microscopico, ed è esclusivamente perivasale. Scomparsa o quasi la pigmentazione, rimangono le altre alterazioni: il fegato, voluminoso, duro e liscio alla superficie, mostra alla sezione i lobuli distinti, rilevati, circondati da un alone di tessuto grigio-roseo; pesa talora 4-5 kg.

La sola forma di cirrosi epatica che può mettersi in campo per la diagnosi differenziale con la epatomegalia malarica è la cirrosi ipertrofica: ma in questa il fegato, aumentato di volume e di consistenza, è sempre e notevolmente itterico; la neoformazione connettivale (connettivo elefantiastico dei tedeschi) è anulare, con abbondante neoformazione di vasi sanguigni e di canalicoli biliari; le cellule epatiche, itteriche, sono conservate.

Nel fegato malarico invece non esiste mai ittero, è scarsa la iperplasia connettivale, manca il processo periportale con relativo strozzamento di queste vie sanguigne, manca la neoformazione vasale, la cellula epatica mostra numerose alterazioni.

Il tumore cronico di fegato malarico quindi non è una cirrosi o una epatite cronica nel senso proprio della parola, bensì un processo diverso sia dal punto di vista anatomo-patologico, come per la patogenesi e per il decorso clinico: può però ammettersi che esso prepari il terreno alla evoluzione di altri processi morbosi, quando intervengano altre cause (alcoolismo, dissenteria, ecc.).

Non è il caso di intrattenerci sulla questione se la malaria possa produrre una cirrosi epatica atrofica, analoga a quella del Laennec.

La scuola anatomo-patologica di Roma, giustamente, non nega che nei malarici cronici possa svolgersi la cirrosi, tanto che si può avere un fegato cirrotico con melanosi e con le altre alterazioni descritte: ma non per questo si è autorizzati a ritenere quella cirrosi di origine malarica, senza che — per lo meno — alla produzione di tale cirrosi non abbiano concorso altre cause determinanti.

Bignami ha descritto due forme di atrofia del fegato nella malaria cronica: l'atrofia semplice del fegato, secondaria alla trombosi della porta; e l'atrofia marantica. Il fegato è notevolmente impiccolito, la superficie finamente granulosa, la capsula ispessita, i lobuli piccoli; neoformazione connettivale scarsissima, nessun accenno di rigenerazione. La trombosi della porta si riscontra nei vecchi malarici, quindi ascite.

Diagnostica funzionale epatica. — La pluralità delle alterazioni nel fegato malarico, giustifica evidentemente l'indagine della funzionalità epatica nei malarici: a saggiare la minorata funzione del fegato malarico sono rivolte queste mie ricerche.

Ma i prodotti della attività epatica non son pochi, come dicemmo, nè accessibili direttamente al nostro esame, dimodochè noi dobbiamo ricercare i diversi corpi, dal fegato elaborati, nell'urina, per indagare se vi sia passato qualche prodotto di provenienza epatica.

Per poter bene giudicare della funzione epatica alterata, e stabilire il *quantum* di lesione, bisognerebbe indagare l'ureogenesi, il potere glicogenico, l'intermittenza di eliminazione del bleu di metilene, la funzione biligenica (urobilinuria) ecc.; ma ciò avrebbe portato troppa somma di lavoro, per cui mi rivolsi solamente alla funzione più importante, alla glicogenica.

Si ricorreva anni or sono (Murchison, Brouardel) alla valutazione del rapporto ureo-azotico, ritenendo che dovessero accadere profonde modificazioni dei rapporti, quando il fegato fosse leso. Ma tale concetto era subordinato alla credenza che la formazione dell'urea avesse luogo esclusivamente nel fegato.

Così pure dicasi per il dosaggio dell'ammoniaca nelle urine (Stadelmann, von Noorden, De Rossi).

Più recentemente si è affermato da Glässner che nell'uomo sano gli amino-acidi somministrati non compaiono nelle urine come tali, ma vengono ossidati in forma di urea: una parte notevole ne verrebbe eliminata nei processi che distruggono il parenchima epatico.

Un'altra via per indagare la funzionalità epatica sarebbe l'indacanuria; ma è un dato molto elastico, e può esser messo in rapporto ad altre circostanze concomitanti.

Avrebbe, secondo alcuni (Göbler, Tissier, Hayem), un certo valore la prova dell'urobilinuria; secondo altri invece (Mya, Murri, Giarrè) non avrebbe alcun valore, ma potrebbe essere piuttosto l'indice di una alterazione del circolo portale.

Un'altra indagine è quella del bleu di metilene (Chauffard, Castaigne, Zuccola); ma presenta inconvenienti non lievi, anche per l'azione nociva che può avere sull'epitelio renale.

Dalle varie prove escogitate per giudicare la minorata funzione epatica, la *levulosuria alimentare* è quella che ai diversi sperimentatori ha dato i miglio ririsultati.

Da quando Sachs ebbe dimostrato che il levulosio nelle rane viene trasformato solamente nel fegato, la levulosuria alimentare, che non deve confondersi con la glicosuria per la differenza sostanziale esistente tra le due sostanze, diede ottimi risultati allo stesso Sachs, che ottenne levulosuria in otto epatici, con 100 grammi di levulosio, a Lépine che provocò levulosuria in due gravi malati di tegato, nei quali non si era ottenuta glicosuria con 150 grammi di glicosio; a Strauss, che sperimentò nei sani, a Ferrannini, a Crisafi, a De Chajes, a De Rossi, a Rebaudi, a Chiodini, a Tria, a Paganelli, a Ricci, a Guerra-Coppioli, a Basile, a Goodmann, a Hohlweg.

Solo il Landsberg, avendo trovato levulosuria in individui apparentemente sani, è discorde: si deve ritenere che la levulosuria in questi casi ha svelato un'alterazione nella funzione della cellula epatica, che era sfuggita ad un esame sommario.

Tutti gli sperimentatori del resto sono concordi nel ritenere che il levulosio è il miglior mezzo adatto alla prova della funzione del fegato, essendo lo zucchero più facilmente trattenuto dal fegato.

Essendo quindi indispensabile l'integrità del fegato perchè il levulosio sia assimilato, si comprende che in alcune affezioni del fegato o nella minorata funzionalità epatica, si provoca più facilmente una glicosuria col levulosio che non col glicosio, essendo questo mal tollerato, e dando quasi sempre risultati negativi.

Nell'infezione palustre, sia acuta che cronica, all'infuori delle accurate ricerche del Basile, e di alcune del Tria e del Rebaudi, la prova della levulosuria, che io mi sappia, non è stata indagata da altri.

Il Basile, che ha sperimentato su 32 casi, viene alle seguenti conclusioni:

1. La levulosuria alimentare è un fatto costante nella infezione malarica in atto, o da poco spenta.

2. La cura chinica completa modifica poco la levulosuria alimentare, probabilmente a causa delle lesioni residuate nel fegato alla infezione pregressa. (Forse dopo qualche mese dalla infezione, allorquando nel fegato si ha completa scomparsa delle lesioni indottevi dalla malaria, la levulosuria scompare).

3. Il processo febbrile accresce di poco il fenomeno della levulosuria alimentare nella malaria.

4. L'età non ha influenza sulla levulosuria alimentare nella infezione malarica.

5. La levulosuria alimentare non appare quasi mai nella prima ora dalla somministrazione, raggiunge il suo acme alla terza ora, scompare in genere dopo cinque ore dalla somministrazione, sebbene qualche volta l'eliminazione si prolunghi sino a nove ore.

Ad analoghe conclusioni, in blocco con altre differenti malattie, vengono gli altri autori accennati.

***

Le mie ricerche, che sommano complessivamente a 86, furono rivolte precisamente ad accertare una alterazione più o meno grave nella funzione della cellula epatica nei malarici: scelsi la prova della levulosuria, perchè è ormai assodato che nessun mezzo v'è migliore per diagnosticare la minorata funzione, comportandosi il levulosio sull'organismo in modo diverso dagli altri zuccheri, fatto dimostrato dalla tolleranza che per essi hanno i diabetici (De Renzi e Reale, Strauss, Achard, Ferrannini).

Partendo anzi da questo concetto, non mi limitai alla sola ricerca della levulosuria nelle mie osservazioni, ma volli sperimentare in molti casi gli altri zuccheri: saccarosio, glicosio, lattosio, per saggiare anche la tolleranza individuale agli idrati di carbonio, e vedere se e per quali zuccheri esistono cause d'errore.

Mi assicuravo, s'intende, con esame dell'urina prima della somministrazione, che non esistesse glicosuria.

Per la ricerca clinica dello « zucchero » ho usato in prima linea la prova riduttrice del Trommer, come quella che risponde abbastanza fedelmente per le traccie anche minime di zucchero; poi eseguivo le altre prove: quella del Seliwanoff, che per il levulosio è la più sensibile, quella della *fenilidrazina* col metodo Grocco, quella di Nyländer; in moltissimi casi ho eseguito il dosaggio col Fehling, e in qualche caso ho voluto anche eseguire la *reazione dell'orcina* (Blümenthal).

Mi piace riportare la reazione di Seliwanoff, che è stata la prova da me preferita, perchè la più sensibile a segnalare anche le traccie minime di zucchero nelle urine: se si riscaldano 10 cmc. di urina con alcuni granuli di resorcina e 2 cmc. di acido cloridico diluito, dopo un poco si ha una colorazione rossa.

Borchardt modifica la reazione di Seliwanoff, neutralizzando l'urina con carbonato sodico, e riscaldando con aggiunta di etere acetico: in presenza del levulosio l'etere si tinge in giallo.

Una questione alla quale da molti è stata data importanza, è quella che riguarda la dose di levulosio da somministrarsi: Evoli, prima, e in seguito De Rossi, Ricci ed altri hanno fissato una dose minima di levulosio in rapporto al peso corporeo, e precisamente in ragione di grammi 1.90-1.50 per ogni chilogrammo del peso del corpo. Il Crisafi afferma che nei bambini sui quali egli ha sperimentato, non v'è alcun rapporto tra il peso del corpo e la dose utilizzabile di levulosio; e che è preferibile sempre di somministrare una piccola dose di levulosio, perchè, quando il fegato è leso, si lascia sfuggire alla sua azione quantità anche piccole.

Nelle mie ricerche mi tenni quasi sempre al metodo di somministrare grammi 1.80-1.30 di levulosio per ogni chilogrammo di peso corporeo, essendo questo un criterio sufficientemente scientifico, se si pensa che una dose di poco superiore a grammi 1.80-1.90 per chilogrammo può determinare levulosuria nei sani. Nei bambini somministrai una quantità ancora più piccola (in media un grammo per chilogrammo di peso corporeo). Usai sempre il levulosio Merck in polvere finissima, disciolto in acqua pura, e fu sempre ben tollerato.

La somministrazione del levulosio (e così degli altri zuccheri, questi quasi sempre in quantità superiore) fu fatta sempre a digiuno, per evitare cause di errore, eventualmente determinate dagli zuccheri delle vivande.

Tanto il levulosio, quanto il glicosio, il lattosio e il saccarosio (provati questi ultimi rispettivamente in 12, in 20 e in 25 degli stessi 86 casi), furono somministrati quasi sempre durante l'apiressia, poichè sappiamo che il processo febbrile può, per sè solo, paralizzare temporaneamente la funzione glicogenica della cellula epatica; solamente in 15 casi gli zuccheri furono somministrati durante l'accesso febbrile, e si è potuto constatare che la febbre accresce il fenomeno della levulosuria, come aveva notato il Basile.

Debbo però subito dire che negli stessi casi, nei quali si era dato o il lattosio o il saccarosio o il glicosio, non si ebbe mai glicosuria, sebbene somministrati nella piressia, e tutt'al più in 3 o 4 casi si rilevarono tracce minime di zucchero nelle urine. Ciò del resto sta a dimostrare il fatto ben noto che il glicosio, ed aggiungo il saccarosio e il lattosio, vengono bruciati da molti tessuti dell'organismo, all'infuori del fegato, mentre il levulosio ha quivi la sua unica sede di trasformazione.

Questa è un'altra prova indiretta della squisitezza del metodo della levulosuria alimentare nello studio della funzionalità epatica nei malarici.

Si evitò di dare il levulosio subito dopo la chinina; ma si somministrò o prima della cura chininica o a distanza dalla cura, dimodochè per la levulosuria positiva, ottenuta senza alcuna azione della chinina, si deve assolutamente ammettere la minorata funzione del fegato a causa della malaria.

Volli infine istituire una numerosa serie di ricerche di confronto nei sani (personale infermieri, bambini dell'Orfanotrofio di Grosseto): non ebbi in nessun caso a rilevare levulosuria. Nelle osservazioni cliniche che seguono, ho riportato solamente gli esperimenti eseguiti su 7 bambini sani, come quelli che sono più dimostrativi, poichè invece in 15 bambini malarici, nei quali la prova fu sempre positiva, bastava una piccola quantità di levulosio per determinare glicosuria.

L'esame delle urine, raccolte di ora in ora per nove ore successive alle somministrazione del levulosio, cominciò a dare risultato positivo soltanto alla seconda o alla terza ora; alla terza e alla quarta ora, per solito, si ebbe il massimo della eliminazione. In alcuni casi la levolusuria si potè seguire fino alla ottava ora, ma per solito già dalla quinta ora non esistevano che tracce: in un sol caso (osservazione XXXI) si ebbe levulosuria fino alla 24ª ora.

In tutte le mie osservazioni, come ho dianzi detto, mi accertavo che, prima della somministrazione del levulosio, non esistesse glicosuria; posso anch'io affermare, conformemente alle ricerche di Rem-Picci che nella malaria la glicosuria spontanea è rara: nelle mie osservazioni, la glicosuria spontanea è stata sempre negativa.

Il significato fisio-patologico che emerge da quanto ho esposto è che il levulosio soltanto ha, tra gli idrati di carbonio, la proprietà di essere trasformato unicamente nel fegato.

Concludendo:

1° La levolusuria alimentare è un fenomeno pressochè costante nella malaria acuta, e spesso anche nella malaria cronica.

2° Con la massima evidenza si riscontra nei bambini e nei vecchi.

3° La eliminazione del levulosio aumenta all'acme febbrile; in generale raggiunge il massimo alla terza ora dalla sua somministrazione, e si prolunga sino a 8-9 ore (talvolta anche a 24 ore).

4° La cura chininica ha poca influenza sulla levulosuria alimentare; molta invece ne ha lo stato febbrile, che accentua il fenomeno della levolusuria.

5° La prova col glicosio, col saccarosio e col lattosio è un mezzo insufficiente e fallace.

Maggio 1911.

BIBLIOGRAFIA.

1887. Guarnieri. *Le alterazioni del fegato nella malaria.* Atti della R. Accademia medica di Roma.

1895. V. Noorden. *Trattato di patologia del ricambio.* Traduzione italiana del professore V. Ascoli.

1897. Baylac. *De la valeur de la glycosurie alimentaire dans le diagnostic de l'insuffisance hépatique.* Soc. de Biologie.

1898. Ferrannini Andrea. *Sul meccanismo di utilizzazione del levulosio nei diabetici.* Policlinico, n. 1.

1899. Benvenuti. *Sul valore clinico della glicosuria alimentare.* X Congresso di med. int., Roma.

1899. Castaigne. *L'épreuve de la glycosurie alimentaire au cours des ictes infectieux.* Soc. de Biol., febbr. 25.

1900. Sachs. *Ueber der verhalten der Glykogenbildung ausserhal der Leber nach Lävulose.* Zeitschr. f. klin. Med., n. 41.

1901. Lépine. *La lévulosurie alimentaire dans les rapport avec les affections du foie.* Sem. médicale, 3 apr.

1902. FERRANNINI L. *Glicosuria e levulosuria alimentare nelle malattie del fegato.* Riforma medica, vol. III, n. 58, p. 686.
1903. GILBERT et CARNOT. *Les fonctions hépatiques.* Masson et C., 73.
1903. CRISAFI. *La funzionalità del fegato nei bambini, provata col levulosio.* Clin. med. ital., n. 1.
1904. ASCOLI VITTORIO. *Le alterazioni funzionali ed anatomiche del fegato nella tubercolosi polmonare, come contributo allo studio della sua evoluzione.* Policlinico, Sezione medica, n 1.
1904. ZUCCOLA P. F. *Sull'eliminazione del bleu di metilene nelle malattie infettive.* Clin. med. ital., n. 7, 8, 9.
1904. MARAGLIANO E. *Sui mezzi di esaminare il fegato e le sue funzioni per lo studio delle malattie epatiche.* Cronaca della Clinica medica di Genova.
1904. DE CHAJES. *La levulosuria nelle malattie epatiche.* Deutsche med. Wochenschrift, n. 209.
1904. DE ROSSI. *La glicosuria alimentare negli epatici.* Riforma medica, n. 27.
1904. PITTARELLI E. *Nuove ricerche critiche e sperimentali sulla cosidetta glicosuria fisiologica.* Clin. med. ital., n. 7, 8, 9.
1905. REBAUDI STEFANO. *Sulla levulosuria alimentare nelle malattie infettive.* Clin. med. ital., n. 11.
1906. BERGER. *Sul valore clinico dei vari metodi d'indagine per lo studio della insufficienza epatica.* Tip. P. Ruggiano, Napoli.
1906. ZUCCOLA. *La prova della glicosuria alimentare nelle malattie infettive.* Clin. med. ital., n. 3.
1908. TRIA. *La levulosuria alimentare.* Riforma medica, n. 32.
1908. PAGANELLI. *La levulosuria sperimentale nei sani.* Comunicazione alla Lancisiana di Roma, 21 dic. 1907. Policlinico, Sezione pratica, fasc. V, p. 150.
1908. RICCI. Ibid., fasc. 11, p. 335.
1908. GUERRA-COPPIOLI. *La funzionalità del fegato nei vecchi, provata col levulosio.* Rivista critica di Clinica medica, n. 25.
1908. M. L. BORCHARDT. *Sur la lévulosurie diabétique et la détermination qualitative du lévulose dans l'urine.* Riferito nella Semaine médicale, 28e année, n. 48, p. 571.
1908. PATELLA V. *Malattie del fegato e delle vie biliari.* Nel *Trattato di patologia medica di* CANTANI e MARAGLIANO, vol. V, parte IV.
1909. G. BASILE. *Appunti sulla patologia delle epatiti croniche.* Tipografia I. Artero, Roma.

V.

RR. ISTITUTI CLINICI DI PERFEZIONAMENTO IN MILANO
CLINICA DELLE MALATTIE PROFESSIONALI
diretta dal Prof. L. DEVOTO

Sull'attività autolitica dei tessuti dei neonati e dei lattanti

L'autolisi epatica.

Dott. A. FILIA, aiuto e libero docente nella Clinica Pediatrica di Roma.

Colla denominazione di autolisi ed autodigestione si suole comunemente indicare l'insieme di tutti quei processi fermentativi di disintegrazione, a cui vanno incontro le sostanze albuminoidi dei tessuti allorchè questi vengono staccati dall'organismo e lasciati a sè in condizione di asepsi o di antisepsi. A Salkowski ed alla sua scuola noi dobbiamo la dimostrazione di questi interessanti fenomeni, sulla natura fermentativa dei quali oramai non vi è più alcun dubbio, essi sono il risultato dell'azione dei fermenti intracellulari.

Fu molto discusso se l'autolisi sia un fenomeno vitale o postmortale, esperienze condotte dallo stesso Salkowski (1), da Preti (2), tendono a dimostrare che l'autolisi si svolge anche nell'organismo vivente, partecipando attivamente a tutta quella somma di processi che costituiscono il ricambio intermedio.

Per l'importanza che questi fenomeni esplicano sia in condizioni normali che patologiche furono da molti autori intraprese indagini allo scopo di precisare le condizioni che favoriscono od impediscono l'autolisi, onde giungere possibilmente a darci ragione di alcuni stati morbosi, specie in rapporto alle malattie del ricambio, tanto che in breve volger di tempo la letteratura si è arricchita di notevoli contributi che gettano nuova luce sugli scambi intracellulari e sul ricambio materiale.

Data l'importanza che l'autolisi ha assunto nella patologia e nella fisiologia, mi sono proposto di vedere se essa avvenga nel fegato di feti, e come si comporta in quello di bambini nei primi mesi di vita, al fine di avere una dimostrazione del modo con cui avvengono i processi fermentativi intracellulari nei feti e nei bambini, giacchè finora nulla di positivo conosciamo su questo argomento.

Ho preso in esame fegati di bambini prematuri ed a termine, morti subito dopo la nascita e dopo un giorno di vita fino all'età di due mesi.

La tecnica da me adottata fu la seguente:

Il fegato fresco, intero, di bambino, previa asportazione della cistifellea, veniva pesato, triturato e poi pestato, 50 gm. della poltiglia così ottenuta venivano ripresi con 400 cmc. di soluzione fisiologica al 0.8 %, e portati subito alla ebollizione in capsula di porcellana, acidificando leggermente, onde ottenere la completa coagulazione degli albuminoidi. Dopo raffreddamento la miscela era riportata a 450 cmc. e filtrata attraverso filtro secco; prelevavo 390 cmc. del filtrato che facevo evaporare a bagnomaria fino a 100 cmc., filtravo, e del filtrato veniva determinato l'azoto su 25 cmc. in duplice prova secondo Kieldal, e calcolato a 1000 di fegato.

Un'altra prova simile, invece di essere portata all'ebollizione, veniva conservata in una bottiglia sterile con 3 cmc. di cloroformio, ben tappata e messa in termostato a 37° per 72 ore, agitando almeno tre volte ogni 24 ore, dopo di che venivano ripetuti i procedimenti su descritti.

La differenza dell'azoto non coagulabile ottenuta prima e dopo il soggiorno di 72 ore di termostato rappresenta l'attività autolitica dell'organo espressa in grammi di azoto.

Nei fegati di minor peso usavo quantità aliquote a quelle sopra esposte.

Nella tabella seguente sono raccolti i dati relativi a fegato di feti prematuri, a termine, di bambini che hanno vissuto da 1 a 60 giorni di vita, e fegati di bambini eredo-luetici.

---

(1) Virchow's Annalen, vol. 58.
(2) Zeitsch. f. physiol. Chemie, vol. 52.

Num. d'ord.	Età	Causa della morte	Peso fegato — gm.	N incoagulabile su 1000 grammi di fegato: subito — gm.	N incoagulabile su 1000 grammi di fegato: dopo 3 giorni in T. — gm.	Differenza media fra prima e dopo — gm.
		Bambini sani.				
1	..	Nato morto per atto operativo. . . .	120	2.291	5.041	
				2.235	5.041	2.778
2	..	Morto durante il parto per asfissia . .	114	3.315	8.976	
				3.302	8.976	5.667
3	1 giorno	....	33	1.779	4.232	
				1.752	4.232	2.466
4	..	Morto appena nato, gemello del n. 3.	54	1.967	3.477	
				1.752	3.477	1.617
5	..	Morto durante il parto.	44	4.275	8.255	
				4.275	8.276	3.990
6	..	Morto per asfissia	156	1.830	10.838	
				1.976	10.838	8.93
7	60 giorni	....	54	2.485	5.138	
				2.485	5.075	2.621
8	30 giorni	....	80	2.628	6.860	
				2.695	6.941	4.239
9	45 giorni	....	75	2.587	5.142	
				2.533	5.067	2.544
10	20 giorni	....	120	4.407	11.537	
				4.420	11.564	7.137
11	1 giorno	....	115	2.709	4.771	
				2.560	4.569	2.036
12	..	Morto durante il parto per asfissia . .	96	2.170	9.3	
				2.170	9.3	7.13
13	..	Id. id. . .	129	2.167	11.58	
				2.246	11.546	9.357
14	..	Morto per asfissia	90	2.763	5.674	
				2.749	5.714	2.938
15	60 giorni	....	220	2.089	7.750	
				1.976	7.716	5.701
		Bambini sifilitici				
16	..	Per parto prematuro.	97	2.358	11.308	8.99
				2.372	11.402	
17	..	Nato morto, feto a termine	130	2.796	10.299	7.525
				2.796	10.344	
18	2 mesi	....	74	2.520	7.534	4.826
				2.843	7.480	
19	1 mese	....	47	2.864	7.581	4.717
				2.864	7.581	
20	»	....	96	2.246	6.941	4.538
				2.560	6.941	

Dai protocolli consegnati nella tabella vediamo, come si può rilevare dalle cifre riportate nell'ultima colonna che in tutti i fegati presi in esame si sono svolti i processi autolitici, e precisamente tanto in quelli appartenenti a bambini che son morti durante il parto, o che son morti subito dopo la nascita, come in quelli che han vissuto fino a sessanta giorni.

Facendo però il confronto fra l'attività autolitica espressa in grammi di azoto, dei fegati dei bambini morti durante il parto, e quelli che hanno vissuto, si nota in genere che essa è maggiore nei primi.

Questi dati di fatto da me riscontrati potrebbere forse trovare una spiegazione nella considerevole quantità di anidride carbonica che si trova nei tessuti dei bambini morti durante il parto, e quindi in stato di asfissia, poichè come si sa da esperienze di Bellazzi (1) fatte in proposito, l'acido carbonico favorisce l'autolisi.

Concludendo, si può affermare che l'autolisi epatica ha luogo in misura quasi eguale sia nei fegati di bambini nati morti che in quelli che sono vissuti. Soltanto nei bambini che vennero a morte per asfissia durante il parto si nota una maggiore attività dei fermenti intracellulari, maggiore attività che forse è dovuta all'azione dell'anidride carbonica.

Viene quindi con queste esperienze dimostrato che i processi fermentativi intracellulari, hanno luogo anche durante la vita endouterina, come fu messo in evidenza anche per altre azioni fermentative.

---

(1) Clin. Med. Italiana, 1908.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XVIII Roma, dicembre 1911 Vol. XVIII-M (fasc. 12) (*fine*).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

SOMMARIO.

I.

PRIMA CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretta dal prof. senatore E. DE RENZI.

SEZIONE SEMEIOTICA E TERAPIA FISICA
(professore G. BOERI)

Influenza dei primi prodotti della digestione sulla funzionalità neuro-muscolare in rapporto ai diversi tipi di alimentazione e alle diverse condizioni di funzionalità gastrica

pei dottori GIOVANNI BOERI, prof. incaricato di Semiotica e Terapia fisica
e GIULIO IAFOLLA, assistente ordinario della prima Clinica medica (1).

È noto come non sempre il pasto induca, almeno in primo tempo, un vero ristoro, un miglioramento subiettivo ed obiettivo delle forze e dell' attitudine al lavoro. In molti individui nelle prime ore della digestione si manifestano un senso di spossatezza generale, una svogliatezza, sonnolenza, accaloramento talora, o brividi.

U. Mosso prendendo le mosse appunto da tali osservazioni, si propose (Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, 3 marzo 1907) di studiare le modificazioni

(1) Il Boeri tracciò la trama di queste ricerche, curò l'indirizzo del lavoro, ne interpretò i risultati e ne compilò la relazione, formulando le conclusioni. Lo Iafolla eseguì tutte le ricerche con l'abilità tecnica da tempo acquistata in simili indagini e con diligenza documentata dall'*album* in cui radunò i numerosissimi e nitidi tracciati grafici. Lo stesso riordinò tutti i risultati, traendone le singole deduzioni e aiutando validamente il Boeri nella rispettiva interpretazione.

che subisce la curva della fatica nell' ergogramma in periodi di digestione più o meno inoltrati, ricercando l' influenza dinamogena dei diversi alimenti nei primi momenti e in periodi successivi della digestione. Egli rilevò con queste ricerche ergografiche che realmente i primi prodotti della digestione esercitano un'azione deprimente sulla forza muscolare, e che quest'azione deprimente si manifesta più marcata per gli albuminoidi che per gli idrati di carbonio. Egli trovò ancora che tali effetti sfavorevoli sul lavoro muscolare si hanno anche per eccessivo volume dei pasti e ritenne che gli effetti stessi si esercitassero più sui muscoli che sul tessuto nervoso.

***

L'osservazione dei disturbi che si manifestano nelle prime ore della digestione è giusta: il fatto è piuttosto frequente e non ben noto. Ci sembrò che l'argomento meritasse ulteriore studio. Ci proponemmo quindi di svolgerlo, allargandone i confini anche, e sopratutto, agli individui patologici, ed estendendo la ricerca oltre il solo lavoro muscolare cui si attenne il Mosso.

Ci sembrò interessante quindi studiare l'influenza della digestione, specialmente nelle sue prime ore, sulle diverse funzioni neuromuscolari, la forza, il lavoro muscolare volontario, l'eccitabilità cosiddetta riflessa e quella elettrica dei muscoli, il tono muscolare, le diverse forme di sensibilità e il lavoro mentale. Le suddette indagini credemmo utile di espletare non solamente nei sani, non solamente in rapporto con la diversa natura dei pasti (misto, prevalentemente idrocarbonato o prevalentemente albuminoideo), ma in rapporto con diversi stati patologici e specialmente con le diverse condizioni patologiche del chimismo gastrico.

Stabilimmo quindi il piano delle nostre ricerche secondo il seguente programma: determinare il grado e i caratteri delle funzioni sopra ricordate in tutti i soggetti prima del pasto e poi dopo di questo, ad intervalli variabili da mezza a tre ore dal pasto stesso. Tali ricerche in ciascun soggetto si ripetevano in giorni differenti somministrando un giorno un pasto composto di alimenti prevalentemente idrocarbonati, un altro giorno uno composto di alimenti prevalentemente albuminoidei, ed infine un terzo giorno un pasto misto. In quanto ai soggetti in esame ne scegliemmo quattro categorie, una di individui che potevano ritenersi normali, sopratutto per riguardo alle funzioni digestive, una di individui con gastropatie non gravi (gastriti croniche con relative alterazioni di forma e di volume, nonchè di funzioni motorie dello stomaco), contrassegnate per parte del chimismo gastrico da evidente ipocloridria, una terza categoria di gastropatici come quelli della categoria precedente, però con marcata ipercloridria gastrica, ed un' ultima categoria costituita da individui senza rilevanti alterazioni gastriche ma con note di neurastenia. In complesso le nostre ricerche si possono quindi dividere nelle seguenti categorie:

I. Soggetti normali:

a) pasto misto (albuminoidi e idrocarbonati);
b) pasto prevalentemente idrocarbonato;
c) pasto prevalentemente albuminoideo.

II. Soggetti con ipocloridria gastrica:

a) pasto misto;
b) pasto prevalentemente idrocarbonato;
c) pasto prevalentemente albuminoideo.

III. Soggetti con ipercloridria gastrica:

a) pasto misto;
b) pasto prevalentemente idrocarbonato;
c) pasto prevalentemente albuminoideo.

IV. Soggetti neurastenici:

a) pasto misto;
b) pasto prevalentemente idrocarbonato;
c) pasto prevalentemente albuminoideo.

Le nostre ricerche si svolsero durante gli anni 1908-09, 1909-10, 1910-11.

***

Come si rileva dal precedente prospetto noi ci proponevamo di indagare:

1° Se i disturbi sopra ricordati riferentisi ai primi prodotti della digestione si verificano nei soggetti normali o esprimono invece una condizione patologica.

2° Se nel secondo caso detti disturbi dipendono da condizione patologica della funzione gastrica, oppure da altra condizione patologica estranea alle funzioni digerenti, eventualmente, secondo ci sembrava dovere sospettare per considerazioni cliniche, da fatti di neurastenia o affini.

3° Se, tanto nei soggetti normali, come nei gastropatici, o nei neurastenici, detti disturbi fossero eventualmente in relazione con le condizioni del chimismo gastrico e delle consecutive anomalie chimiche della digestione.

4° Se, nei diversi soggetti, l'origine di detti disturbi fosse collegata eventualmente alla speciale natura chimica dei pasti (mista, idrocarbonata o albuminoidea), sia considerata in modo indipendente, sia in rapporto con le varietà fisiologiche o patologiche del chimismo gastrico.

***

Diamo ora qualche breve chiarimento sui soggetti presi in esame e sui metodi di ricerca.

I soggetti sui quali si svolse la maggior parte delle nostre esperienze furono:

Nell'anno scolastico 1908-09:

1° C... S..., uomo di anni 44, normale, storia clinica n. 47.

2° M... M..., donna di anni 18, letto n. 23, storia clinica n. 48, affetta da gastrite cronica con gastroptosi, gastrectasia e ipocloridria. Principali caratteri del

contenuto gastrico un'ora dopo la somministrazione della colazione di prova del De Renzi (2 uova da bere, 50 gm. di pane, 300 gm. di acqua); quantità cmc. 310: reazione dell'HCl libero assente: acidità totale 13 %, tutta fatta da acidi organici: HCl combinato 0.95 per mille.

3° P... M..., donna di anni 45, letto n. 33 *bis*, storia clinica n. 88, affetta da gastrite cronica, gastrectasia, gastroptosi, ipercloridria. Nel contenuto gastrico dopo la colazione di prova: quantità cmc. 80: reazione dell'HCl libero positiva e forte: acidità totale 72 %, di cui 44 % fatta da HCl libero, pari a gm. 1.60 per mille; il rimanente costituito da acidi organici.

Nell'anno scolastico 1909-10:

4° G... L..., uomo di anni 23, letto n. 45, storia clinica n. 70, affetto da ipocloridria e polso lento permanente. Nel contenuto gastrico, dopo la colazione di prova: quantità cmc. 130: HCl libero assente a tutte le reazioni: acidità totale 52 %, fatta tutta da acidi organici.

5° F... G..., uomo di anni 54, letto n. 13, storia clinica n. 70, affetto da gastrite cronica con ipercloridria. Nel contenuto gastrico dopo la colazione: quantità cmc. 500: positiva la reazione dell'HCl libero: acidità totale 30 %, fatta tutta da HCl libero pari a gm. 1.09 per mille: HCl combinato 0.62 per mille.

Nell'anno 1910-11:

R... L..., uomo di anni 24, studente di medicina, con sintomi di neurastenia e lieve ipercloridria. Nel contenuto gastrico dopo la colezione di prova: acidità totale 46 % di cui 21 % sono costituiti da acido cloridrico libero pari a gm. 0.76 per mille.

I pasti da noi somministrati, curando che rappresentassero tutti un numero non molto diverso di calorie, erano così costituiti:

Pasto misto:

Carne.	gm. 200 =	calorie	190.00
Pastina.	» 200 =	»	721.94
Pane	» 100 =	»	291.00
Arancio n. 1	=	»	40.09
Condimento . . .	» 10 =	»	81.39
		Totale calorie	1324.42

Pasto prevalentemente idrocarbonato:

Maccheroni . . .	gm. 200 =	calorie	721.94
Riso	» 100 =	»	357.80
Patate	» 100 =	»	94.00
Condimento . . .	» 15 =	»	122.83
		Totale calorie	1296.57

Pasto prevalentemente albuminoideo:

Carne	gm. 250	=	calorie	237.50
Uova n. 3		=	»	213.00
Pesce (cefalo) . .	» 150	=	»	141.52
Pane	» 150	=	»	436.00
Condimento . . .	» 20	=	»	162.78
Arancio n. 1		=	»	40.09
			Totale calorie	1230.89

Mentre in generale a questi pasti mancava il vino, per ricercare l' azione di questo, in alcuni soggetti si sperimentò somministrando lo stesso pasto, una volta senza vino, e un'altra con l'aggiunta di 250 gm. di vino da pasto.

Tutte le indagini grafiche, metriche o altre sulle funzioni neuro-muscolari di cui diremo adesso, erano su ciascun soggetto praticate prima di somministrare il pasto. Non essendo possibile nello stesso giorno praticare tutte dette indagini, una stessa esperienza si completava nello spazio di diversi giorni successivi. Dopo il pasto, ad intervalli diversi, si ripetevano quelle stesse indagini che in quel giorno si erano praticate prima del medesimo.

Circa la tecnica delle ricerche, essendo i metodi rispettivi quasi tutti noti, ed essendo già stati oggetto di numerosi lavori da parte nostra già pubblicati, ci limitiamo ad un semplice cenno. Il lavoro muscolare, ossia la eccitabilità muscolare volitiva si studiava mediante l' ergografo di Mosso: l' eccitabilità muscolare così detta riflessa si studiava anche con un metodo ergografico indicato dal Boeri e consistente nell'applicare l'ergografo di Mosso alla gamba del soggetto e stimolare per via cosiddetta riflessa il muscolo quadricipite estensore (riflesso rotuleo) ritmicamente. L' eccitabilità elettrica si esaminava sia con l' ergografo di Mosso, come pel lavoro volontario, salvo ad eccitare i muscoli flessori del dito medio con l'elettrico anzichè con la volontà, sia con miogrammi elettrici per mezzo del miografo di Marey. Il tono muscolare si ricercava per mezzo del miotonometro del Mosso. La sensibilità tattile si misurava coi comuni mezzi semiologici, e per avere una espressione numerica dei risultati rispettivi anche col compasso di Weber; quella termica col termoestesiometro di Eulemburg, quella barica col barestesiometro dell'Eulemburg, quella dolorifica con uno dei comuni algometri a spilla premuta mediante una molla fornita di scala per valutare in grammi la pressione necessaria a determinare il dolore. La sensibilità stereognostica era esaminata con la serie degli oggetti facenti parte dello stipo psicoscopico del Pizzoli (Milano). Il lavoro mentale era esaminato secondo uno dei metodi appartenenti alla scuola del Kraepelin, calcolando cioè il tempo impiegato e gli errori occorsi nel fare un calcolo determinato.

***

Esporre adesso in modo particolareggiato tutte le numerossime osservazioni praticate nei diversi soggetti rispettivamente prima e dopo i tre diversi pasti dif-

ferenti (compresi quelli con l'aggiunta del vino), importerebbe una relazione enormemente prolissa e altrettanto noiosa. Noi abbiamo raccolto e conservato in un album voluminoso tutta la serie numerosissima dei tracciati grafici, consistenti in ergogrammi del lavoro eseguito per stimolazione volitiva, di quello eseguito per stimolazione riflessa, e di quello per stimolazione elettrica, in miotonogrammi, nonchè le tavole del lavoro mentale, e numerose tabelle contenenti, riordinate, tutte le cifre relative a tali ricerche e a quelle sulla sensibilità.

Non crediamo necessario riportare qui i tracciati grafici perchè essi non si discostano dai comuni ergogrammi o miotonogrammi, ecc., e hanno solo valore nei rapporti del pasto in relazione del quale sono stati raccolti. Anche ingombrante sarebbe il riportare le tabelle delle cifre relative alle nostre esperienze.

Ci limitiamo ad esibire quattro piccole tabelle riassuntive le cui cifre esprimono la differenza, in più o in meno, tra la media delle cifre riferentisi alle osservazioni precedenti al pasto e quella delle cifre riferentisi alle osservazioni consecutive al pasto. La cifra della prima colonna esprime, in minuti primi e secondi, la differenza del tempo impiegato per un determinato calcolo prima e dopo il pasto, la cifra della seconda colonna esprime la stessa differenza rispetto agli errori occorsi in detto calcolo; la cifra del lavoro volitivo si riferisce ai chilogrammetri, e così quelle del lavoro eseguito per via riflessa e di quello per eccitazione elettrica. La cifra del tono esprime in millimetri l'allungamento apparente e quello reale subìto dai muscoli surali pel distendimento del tendine di Achille effettuato dal miotonometro. Per le funzioni sensitive tattile e termica la cifra A segna l'aumento delle medesime, ossia il miglioramento (corrispondente rispettivamente a millimetri pel compasso di Weber e a decimi di gradi centigradi pel termoestesiometro di Eulemburg) e non si è messo una cifra riuscendo difficile tradurre in cifre i risultati alquanto variabili e complessi di tali ricerche. La sensibilità dolorifica è espressa con i grammi relativi alla pressione necessaria per provocare il dolore, la stereognostica non ha dato risultati degni di considerazione. Nell'ultima colonna sono registrate anche le variazioni della temperatura ascellare in decimi di gradi centigradi.

Tabella I esprimente la differenza, in più o in meno, tra la media delle cifre riferentisi alle osservazioni precedenti al pasto e quella delle cifre riferentisi alle osservazioni consecutive al pasto.

Soggetti normali.

Natura dei pasti somministrati	Funzioni psichiche		Funzioni motorie							Funzioni sensitive					Temperatura
	Lavoro mentale		Ergogrammi			Tono muscolare									
						Gamba destra		Gamba sinistra							
	Tempo	Errori	Volitivo	Riflesso	Elettrico	Apparente	Reale	Apparente	Reale	Tattile	Termica	Barica	Dolorifica	Stereognostica	
Pasto misto	+ 0′ 74″	+ 2	+ 0.18	— 0.91	+ 0.80	— 1	— 0.2	— 5	— 1	A	A	+ 5	0	=	+ 0.1
Pasto albuminoideo senza vino	— 1′.10″	— 3	+ 0.21	— 3.98	+ 0.16	— 18	— 3.8	+ 5	+ 1	A	A	0	0	0	+ 0.2
Pasto albuminoideo con vino	— 0′.84″	+ 2	— 2.04	— 1.67	+ 0.24	+ 1	+ 0.2	— 14	— 1.1	A	A	+ 5	0	0	+ 0.3
Pasto idrocarbonato senza vino	+ 0′.74″	— 2	+ 12.12	— 2.12	— 0.005	+ 9	+ 1.8	+ 13	+ 2.6	A	A	+ 5	0	0	+ 0.3
Pasto idrocarbonato con vino	— 0′.30″	+ 2	+ 8.55	— 4.12	— 0 27	0	0	— 1	— 0.2	A	A	+ 10	0	0	+ 0.3
Conclusioni	Lieve influenza. Pare più favorevole l'albuminoideo, meno l'idrocarbonato e il misto. Il vino diminuisce il tempo, aumenta gli errori.		Aumenta con tutti i pasti, sopratutto con l'idrocarbonato. Col vino aumento molto minore.	Diminuzione con tutti i pasti, ma più con l'albuminoideo.	Risultati lievi o discordi	Aumenta con l'idrocarbonato. Diminuisce con l'albuminoideo e meno col misto.				Prevale aumento Nessuna differenza rispetto ai pasti			Invariato		Aumento in genere. Un po' più con l'idrocarbonato

(8)

TABELLA II. — *Soggetti ipocloridrici.*

Natura dei pasti somministrati	Funzioni psichiche		Funzioni motorie							Funzioni sensitive					Temperatura
	Lavoro mentale		Ergogrammi			Tono muscolare									
						Gamba destra		Gamba sinistra							
	Tempo	Errori	Volitivo	Riflesso	Elettrico	Apparente	Reale	Apparente	Reale	Tattile	Termica	Barica	Dolorifica	Stereognostica	
Pasto misto. . . .	+ 3'.10"	— 2	+ 0.26	..	— 0.13	— 8	— 1.6	— 23	— 4.6	A	A	+ 20	0	.	+ 0.2
Pasto albuminoideo	+ 1'.07"	+ 6	+ 0.12	..	+ 0.05	+ 6	+ 1.2	+ 6	+ 1.2	A	A	+ 20	0	..	+ 0.1
Pasto idrocarbonato	— 2'.04"	— 3	0	..	+ 0.42	+ 9	+ 1.8	+ 12	+ 2.4	A	A	+ 10	— 50	.	— 0.2
Pasto misto. . . .	— 0'.57"	+ 1	+ 0.96	— 2.79	— 0.60	— 11	— 2.2	— 7	— 1.4	A	A	+ 20	+ 10	..	+ 0.3
Pasto albuminoideo	+ 1'.93"	— 2	+ 0.39	— 0.78	+ 0.41	— 2	— 0.4	+ 2	+ 0.4	A	A	+ 4	+ 20	..	— 0.5
Pasto idrocarbonato	+ 0'.20"	— 1	+ 2 25	— 1.07	+ 0.70	+ 16	+ 3.2	+ 12	+ 2.4	A	A	+ 2	0	..	— 0.1
Conclusioni	Quasi nessuna influenza		Aumento con tutti specie l'idrocarbonato	Diminuzione notevole con tutti	Prevale aumento, specie con l'idrocarbonato.	Prevale aumento, specie con l'idrocarbonato				In generale prevale aumento, senza differenz tra i pasti					Aumento leggiero col misto.

(10)

TABELLA IV. — *Soggetti neurastenici.*

Natura dei pasti somministrati	Funzioni psichiche		Funzioni motorie							Funzioni sensitive					Temperatura
	Lavoro mnteale		Ergogrammi			Tono muscolare									
						Gamba destra		Gamba sinistra							
	Tempo	Errori	Volitivo	Riflesso	Elettrico	Apparente	Reale	Apparente	Reale	Tattile	Termica	Barica	Dolorifica	Stereognostica	
Pasto misto	— 0'.36"	— 3	+ 3.36	— 1.49	..	+ 4	+ 0.8	..	..	..	..	..	..	..	..
Pasto albuminoideo	+ 1'.1"	0	— 5.28	— 1.85	..	0	0	..	..	..	..	..	..	..	..
Pasto idrocarbonato	+ 0'.67"	+ 1	+ 1.26	— 0.63	..	+ 15	+ 3	..	..	..	..	..	..	..	..
Conclusioni	Lieve influenza. Un lieve miglioramento col misto, e peggioramento con l'albuminoideo		Aumento col misto e idrocarbonato. Diminuzione notevole con l'albuminoideo	Diminuzione con tutti		Aumento sopratutto con l'idrocarbonato. Nulla con l'albuminoideo									

Esibita una esposizione riassuntiva delle nostre ricerche nelle annesse quattro tabelle, senza dilungarci in critiche, apprezzamenti e considerazioni, crediamo più semplice e più chiaro, riassumere tutto il nostro lavoro di organizzazione e di interpretazione delle ricerche, sotto forma di conclusioni che qui riportiamo:

Conclusioni.

1º Nei soggetti normali, nelle prime ore (mezza a tre), dopo il pasto, il lavoro volontario, come lo si rileva dall'ergogramma, aumenta.

2º Scarsa influenza esercita invece il pasto nei normali, nelle prime ore dalla sua ingestione, sul lavoro mentale: e se qualche lieve miglioramento può aversi, in qualche circostanza (vedi appresso), in un senso (maggiore rapidità del calcolo) tale miglioramento si verifica in generale a discapito della qualità del lavoro (aumento degli errori). In generale si può affermare che le prime ore dopo l'ingestione del pasto non sono favorevoli al lavoro mentale.

3º L'eccitabilità cosiddetta riflessa dei muscoli (tipo quella del muscolo quadricipite nel riflesso patellare) desunta col metodo dell'ergogramma a tale ricerca adattato (Boeri) si presenta sin dalle prime ore del pasto considerevolmente diminuita.

4º L'eccitabilità elettrica dei muscoli non presenta modificazioni attendibili.

5º Il tono muscolare tende piuttosto a diminuire, tranne influenze speciali esercitate dalla qualità dei pasti (vedi appresso).

6º Le funzioni sensitive presentano in generale un lieve miglioramento.

7º L'aggiunta del vino al pasto, nei normali, induce un miglioramento lievissimo sulle funzioni sensitive; induce un miglioramento sulle funzioni mentali che potremmo dire fallace perchè rappresentato da maggiore celerità del calcolo a scapito dell'esattezza (aumento degli errori); esercita una azione poi chiaramente deprimente sulle funzioni motorie, soprattutto sul lavoro volitivo e sul tono muscolare.

8º In quanto all'influenza della natura dei pasti sugli effetti sopraesposti nei normali, i risultati più favorevoli si hanno col pasto prevalentemente costituito da idrocarbonati; i meno favorevoli con quello prevalentemente albuminoideo; effetti mediocri si ottengono dal pasto misto. Un lieve vantaggio che sembrerebbe derivare dal pasto albuminoideo sul lavoro mentale deve ritenersi fallace per le ragioni innanzi dette. La superiorità del pasto idrocarbonato nel migliorare le funzioni in esame si esplica in proporzioni notevolmente rilevanti sul lavoro volitivo e un poco anche sul tono muscolare che aumenta alquanto dopo tale pasto mentre tende a diminuire con gli altri pasti.

9º Negli individui con ipocloridria gli effetti sulle funzioni sopra esaminate determinati dal pasto, nelle prime ore consecutive a questo, corrispondono press' a poco a quelli riscontrati nei soggetti a chimismo normale. Le funzioni motorie cioè migliorano: aumenta notevolmente il lavoro volontario, aumentano alquanto l'eccitabilità elettrica e il tono dei muscoli, diminuisce molto l'eccitabilità riflessa. Migliorano in generale le funzioni sensitive: non si hanno effetti molto evidenti sulle funzioni mentali.

In quanto alla natura del pasto, essa si comporta negli ipocloridrici come nei normali; anche qui, tranne le funzioni sensitive per le quali non appare evidente una differenza rispetto ai diversi pasti, in generale, e soprattutto per le funzioni motorie, si dimostra chiaramente più favorevole il pasto costituito prevalentemente di idrocarbonati.

10º Negli individui con ipercloridria si hanno gli stessi effetti che in quelli con ipocloridria, e, ciò che è più notevole, anche qui gli effetti più favorevoli si hanno col pasto idrocarbonato, circostanza questa che se per gli ipocloridrici concorda con le nostre nozioni teoriche sulla digestione in rapporto col chimismo gastrico, per quanto riguarda gli ipercloridrici discorda invece apertamente dalle nozioni stesse.

11º In quanto agli effetti tossici attribuiti ai primi prodotti della digestione (spossatezza, sonnolenza, torpore mentale, senso di freddo, peso al capo, ecc.) e la cui natura ed origine ci proponemmo di studiare col presente lavoro, risulta dalle nostre ricerche che detti fenomeni non sono necessariamente legati alla digestione inquantochè non si riscontrano nei soggetti sani, qualunque sia la natura del pasto.

Egualmente noi non abbiamo verificati detti fenomeni depressivi nelle prime ore della digestione negli infermi di gastropatie, siano ipocloridrici o ipercloridrici, qualunque sia la natura del pasto loro somministrato. Li abbiamo invece verificati negli individui neuropatici, specie nei neurastenici; anche in questi soggetti tali disturbi sembrano essere più spiccati in seguito al pasto albuminoideo che agli altri.

Ne risulta che i disturbi frequentemente collegati alle prime ore della digestione gastrica non debbono considerarsi come di natura fisiologica. Essi non sono egualmente collegati nè alla natura del pasto, nè alle condizioni del chimismo gastrico, nè isolatamente considerati, nè valutati nei loro rapporti reciproci secondo le note cognizioni sul chimismo della digestione gastrica.

Detti disturbi debbono invece riferirsi a speciali condizioni patologiche funzionali del sistema nervoso, a base sopratutto di esauribilità.

Un certo grado di fenomeni tossici, a base sopratutto di depressione delle funzioni neuro-muscolari, si verifica, anche nei sani, per effetto del vino aggiunto al pasto, qualunque sia la natura di quest'ultimo.

12º Da queste ricerche risulta che, almeno per quanto riguarda l'influenza dinamogena dell'alimentazione, e propriamente l'azione dei primi prodotti della digestione sulle funzioni neuro-muscolari, non bisogna molto preoccuparsi di adattare la natura degli alimenti (albuminoidi o idrati di carbonio) alle condizioni del chimismo gastrico (iper o ipocloridria) sulla scorta delle antiche nozioni teoriche. La influenza del pasto sulle funzioni neuro-muscolari risente infatti della natura del pasto, ma indipendentemente dalle condizioni del chimismo gastrico.

13º In generale queste ricerche sono piuttosto contrarie all'alimentazione albuminoidea, dimostrando invece la superiorità degli idrocarbonati nel migliorare le funzioni neuro-muscolari dopo il pasto, qualunque sia il chimismo gastrico.

14º Tra tutte le suddette funzioni, quelle che più si avvantaggiano del pasto idrocarbonato sono quelle motorie, e sopratutto il lavoro muscolare volontario:

anche discreto, sebbene meno marcato, è il vantaggio di tale alimentazione sul tono muscolare: meno evidente è l'influenza favorevole della stessa sulle funzioni psichiche e su quelle sensitive.

15° Particolare interesse hanno in queste ricerche la diminuzione che sin dalle prime ore dopo il pasto presenta la eccitabilità cosiddetta riflessa (tipo quella del muscolo quadricipite nel riflesso patellare). Questa influenza del pasto sui riflessi merita speciale considerazione perchè, per quanto io mi sappia, non è stata ancora segnalata, perchè si manifesta costantemente qualunque siano il pasto somministrato e il chimismo gastrico del soggetto, e perchè si verifica in proporzioni considerevoli. Noi consideriamo come favorevole tale diminuzione dei riflessi e la attribuiamo ad un miglioramento delle funzioni inibitorie esercitate dai neuroni motori cerebrali (cortico-spinali) su quelli spinali (spino-muscolari), in armonia col miglioramento della funzione volitiva dei neuroni cerebrali stessi segnalato nelle precedenti conclusioni.

***

Al nostro maestro, prof. E. De Renzi, che ci ha permesso, con la solita benevolenza, di eseguire queste ricerche nella sua Clinica, rivolgiamo i nostri vivissimi ringraziamenti.

II.

Istituto di Patologia Medica Dimostrativa della R. Università di Pavia
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

Contributo allo studio dell'anguillulosi intestinale

Note sul ricambio organico in un caso di anguillulosi

pei dottori E. GIANI e T. IMPO', assistenti.

I pochi cenni che tutti i trattati, anche i trattati classici delle malattie parassitarie, dedicano all'anguillulosi, valgono a dimostrare come questa forma morbosa sia fra noi considerata assai rara e come, necessariamente, poco intorno ad essa si conosca. Vi sono, è vero, lavori sul significato clinico-patologico dell'*anguillula intestinalis* e vi è pure un contributo discreto di casistica per opera specie di autori tedeschi; ma nondimeno la forma morbosa resta pur sempre poco nota nella sua sintomatologia ed è assai discussa nella sua patogenesi; stimando alcuni autori bastare l'*anguillula intestinalis* per sè sola a turbare profondamente la funzione intestinale e condurre l'ammalato al marasma e alla morte; credendo altri essere l'anguillula non altro che un commensale innocente.

L'osservazione di un caso tipico di anguillulosi che noi potemmo seguire per molto tempo nella nostra Clinica e la speranza che l'esame dei prodotti

del ricambio completo, introiti ed esiti, analizzati direttamente, potesse darci qualche lume intorno all'anormalità dei processi nutritivi nell'anguillulosi, ci hanno indotto ad aggiungere allo studio di questa forma morbosa un contributo affatto nuovo, quale è lo studio del ricambio organico della nostra ammalata.

Esponiamo anzitutto il caso clinico:

R... T..., di anni 7, da Mirabello. Il padre è vivente e sano; la madre morì di tubercolosi polmonare all'età di 26 anni; un fratello venne operato lo scorso anno di linfoma; altri due fratelli godono buona salute. Nell'anamnesi dei collaterali non vi è nulla d'importante.

L'inferma, nata a termine, ebbe allattamento materno. Figlia di contadini, seguì le consuetudini dei nostri lavoratori della terra per quanto riguarda l'igiene, che è molto trascurata, dell'abitazione e della nutrizione All'età di 6 anni soffrì il morbillo. Circa la presente malattia l'ammalata afferma che fin dal mese di ottobre cominciò a soffrire dolori di ventre e diarrea; disturbi questi che si mitigarono presto senza rimedi.

Verso la fine di dicembre fu colta da febbre, senso generale di malessere; le scariche si fecero più frequenti e più disciolte e accompagnate da dolori più vivi e da gonfiezza di ventre, per cui fu accolta all'ospedale ed entra in Clinica il 3 gennaio 1911.

Esame obbiettivo. — I dati desunti dall'esame obbiettivo si compendiano nei seguenti:

Ragazza di costituzione scheletrica regolare; masse muscolari discretamente sviluppate; pannicolo adiposo conservato; cute di colorito normale; mucose visibili alquanto pallide.

Apparato respiratorio. — Torace di forma regolare; tipo di respiro prevalentemente costale e simmetrico; limiti pulmonari normali; mobilità attiva normale; fremito vocale tattile conservato; suono di percussione pulmonare chiaro ovunque. Nulla di notevole all'ascoltazione della metà sinistra del torace; si ascolta respiro un po' aspro e qualche rantolo nella metà destra.

Apparato circolatorio. — Cuore: limite superiore sinistro sulla 3ª costola lungo la parasternale; punta al 5° spazio un po' all'esterno dell'emiclaveare; non deborda a d. dalla marginale. Toni valvolari netti su tutti i focolai. Polso eguale ritmico regolare.

Apparato digerente. — Addome alquanto globoso, trattabile e indolente alla palpazione, suono di percussione ovunque timpanico. Fegato e milza nei limiti normali.

Nulla di notevole a carico del sistema nervoso e linfatico e dell'apparato genito-urinario. Polso 65, respiro 18, temp. 36°.5.

Nel periodo di degenza nell'Istituto lo stato generale dell'inferma si mantiene buono, non si nota alcuna elevazione febbrile, il peso del corpo oscilla da un minimo di kg. 20.500 ad un massimo di kg. 21.500.

Esame degli escreti e del sangue:

Orine. — Quantità media giornaliera cmc. 800, color giallo chiaro, peso spec. 1021.

Reazione acida: albumina e sostanze riducenti assenti. Indacano assente. Urobilina presente. Pigmenti biliari assenti. Esame microscopico: urati amorfi; qualche cellula vescicale e vaginale.

Sangue. — Esame praticato il 5 gennaio: globuli rossi pallidi, facilmente alterati nella forma, 3,600,000 al Thoma-Zeiss; globuli bianchi 10.000; emo-

globina 67 % al Fleischl. Esame praticato il 15 marzo: globuli rossi 4,000,000; globuli bianchi 10,000, emoglobina 70 %.

Feci. — Durante la degenza dell'ammalata nell'Istituto le scariche furono non meno di 1 o 2 per giorno, talvolta accompagnate da dolori addominali. Le feci avevano consistenza poltacea, color verde cupo, reazione acida. All'esame microscopico, assieme a residui alimentari, sfaldamenti epiteliali, si vedevano in numero straordinario elminti vivi, tutti cogli stessi caratteri, cioè: mobilissimi, serpentiformi, appuntati all'estremità caudale, ottusi alla estremità boccale, finamente e trasversalmente segmentati, che, a maggiori ingrandimenti, lasciavano vedere gli organi digerenti e il rudimento di quelli genitali situati longitudinalmente all'asse del corpo, elminti questi che non lasciavano dubbio esser larve di anguillula intestinale. Nelle feci dove si riscontravano questi nematodi mancarono le uova, come non si osservarono altri elminti (anchilostoma o sue uova, tenia, ecc.).

Il numero delle larve di anguillula uscite nelle 24 ore dall'intestino dell'ammalata non si potè tanto facilmente computare, ma se si tien calcolo che nella piccola quantità di feci che serviva per una preparazione microscopica non si trovavano meno di 4 o 5 larve di anguillula, si deduce che, tenendo anche conto delle oscillazioni giornaliere nel numero delle larve, il numero complessivo contenuto nella media di 100 e più grammi di feci liquide e semiliquide doveva raggiungere la cifra di qualche centinaia di migliaia al giorno.

Coltura delle feci. — Le colture vennero praticate sopra feci emesse dalla paziente; si conservarono in capsule di vetro coll'aggiunta di una soluzione fisiologica di cloruro di sodio e tenute in termostato a 37° anche dopo la loro emissione. Al microscopio si vedevano numerose larve viventi e che ben conservavano la loro perfetta mobilità: solo talune erano meno mobili, qualche altra immobile o morta.

L'ammalata stette nell'ospedale 4 mesi. Dal giorno 6 al 12 aprile venne sottoposta alla ricerca sul ricambio organico, di cui si dirà più innanzi.

Volendo riassumere in pochi cenni il decorso complessivo osservato in Clinica delle condizioni dell'ammalata possiamo dire: cessati i disturbi intestinali, miglioramento graduale progressivo delle condizioni generali, dello stato di nutrizione, della crasi sanguigna; in seguito a somministrazione di felce maschio e al trattamento con glicerina, diminuzione del numero delle larve d'anguillula.

Quando l'ammalata lascia l'Istituto, come indizio delle migliorate condizioni abbiamo: peso del corpo aumentato di kg. 0.700; stato del sangue: Hb = 80 (Fleischl), globuli rossi 4,100,000, globuli bianchi 10,500.

***

Nel prendere in osservazione il caso che testè abbiamo descritto, crediamo opportuno di passar sopra alla questione se l'*anguillula intestinalis* sia veramente una medesima cosa coll'*anguillula stercoralis.* Infatti come hanno stabilito Golgi e Monti e Grassi, Parona e Perroncito confermato, l'*anguillula stercoralis* non è una specie distinta; essa è la forma libera di un'unica specie dimorfobiotica, di cui l'*anguillula intestinalis* è la forma parassitaria.

Senonchè a noi sembra utile, prima di passare alla descrizione dei risultati ottenuti sul ricambio, accennare alla opinione degli autori sui rapporti

di causa ad effetto tra la presenza del nematode nell'intestino e le lesioni anatomiche cui può dar luogo.

Chi intravide la possibilità che l'anguillula potesse produrre lesioni intestinali furono Normand e Bavay i quali, avendo trovato in casi di diarrea nella Cocincina l'anguillula nelle materie fecali, non esitarono a farne l'agente patogeno dell'affezione.

Una esatta descrizione dettero Golgi e Monti, nel 1887, delle alterazioni anatomiche prodotte dall'*anguillula intestinalis*. Secondo questi autori l'*anguillula intestinalis* provoca alterazione e distacco dell'epitelio intestinale, infiltrazione delle ghiandole di Lieberkühn, tumefazione dei follicoli solitari, infiltrazione diffusa di leucociti tra la *muscolaris mucosae* e il fondo cieco delle ghiandole. Sonsino nel 1891 descrisse tre casi di rabdonemiasi, in due dei quali si presentavano sintomi gastro-enterici seguìti da morte, e l'esame istologico dell'intestino, duodeno e digiuno, mise in evidenza nello spessore dei villi e del resto della mucosa, uova con embrioni liberi dello stesso rabdonema. Più complete furono le ricerche del Riva che riconobbe la giacitura delle anguillule e delle larve quale fu descritta da Golgi e Monti, e trovò uno sfaldamento così grave ed esteso a tutto il tenue capace, secondo l'A., di turbare profondamente la funzione intestinale e condurre l'ammalato al marasma e alla morte.

Il Testi notò in un caso d'anguillulosi profonde alterazioni strutturali della mucosa, delle ghiandole e dei linfatici intestinali, ch'erano state riscontrate anche da Askanazy e Kurlow.

Invece il Grassi e il Parona dalle loro ricerche anatomo-cliniche non poterono giungere a stabilire il valore patogeno del parassita. Delle 11 osservazioni da loro riportate, talune sono veramente interessanti, in quanto addimostrano che il parassita, in numero talvolta enorme nell'intestino, era ospite innocuo, perchè non aveva determinato alterazioni di sorta nella sanguificazione e nutrizione e nessun perturbamento nella funzione gastro-intestinale. Giudicarono che l'anguillula fosse *un innocente commensale*.

Rimane ancora aperta la questione se debbasi considerare l'anguillula come causa di gravi lesioni intestinali capaci di produrre persino la morte, o come un commensale innocente. E poichè sono assai rare le autopsie di individui affetti da sola anguillulosi, abbiamo creduto opportuno eseguire accurate indagini intorno all' intimo comportamento del ricambio organico come quello che poteva dare qualche lume sull'andamento delle funzioni intestinali e sui processi di assorbimento e di assimilazione. Rivolgemmo pertanto le nostre indagini: sul ricambio albuminoideo; sull' assorbimento dei grassi; sulla formazione dei composti aromatici di putrefazione intestinale (1).

---

(1) Le ricerche sul ricambio albuminoideo furono eseguite dal dott. Impò; le ricerche sull'assorbimento dell'*N* e dei grassi, sui processi ossidativi e putrefattivi dal dott. Giani.

Disposizione dell'esperienza.

Sei giorni prima di incominciare le ricerche la nostra piccola inferma fu posta a dieta costante.

Le ricerche sul ricambio furono iniziate la mattina del giorno 7 aprile 1911 e si protrassero per 6 giorni fino alla sera del 12 aprile.

Durante questo periodo l'ammalata stette alzata, ma sotto sorveglianza, per 4 ore al giorno.

Il giorno 6 aprile, vuotato l'alvo con un clistere di soluzione fisiologica, furono somministrati col primo pasto gm. 7 di carbone vegetale, e uguale dose fu data il giorno 11 coll'ultimo pasto.

Alimentazione e metodi di ricerca.

L'alimentazione fu scelta in modo che tutto poteva essere pesato crudo e consumato senza alcuno scapito.

La razione alimentare giornaliera, costituita da gm. 400 di latte, gm. 300 di carne cruda, gm. 50 di burro, gm. 150 di pane, era divisa in tre pasti: mattina, mezzodì e sera. Rendiamo qui subito noto che tale dieta, in cui la quantità di sostanze albuminoidi è notevole, era quella preferita dalla nostra malata.

La porzione di cibo veniva cotta colla conveniente quantità di burro in un piatto di pirofila, così che il tutto poteva essere consumato senza la più piccola perdita, perchè si faceva pulire il piatto con un pezzo di pane.

Un campione di ogni alimento veniva prelevato ogni giorno e alla fine dell'esperienza sui singoli campioni, mescolati intimamente fra loro, si procedette all'analisi di cui diamo i risultati nella tabella seguente:

TABELLA I.

Alimenti	Quantità in gm.	Azoto in gm.	Grasso in gm.	Idrati di C in gm.
Acqua	600	—	—	—
Pane	150	1.41	0.90	87.00
Carne cruda	300	11.10	3.60	—
Latte	400	1.90	13.00	19.20
Burro	50	0.06	41.50	0.25
		14.47	**59.60**	**106.45**

e quindi le calorie introdotte furono:

albumina	gm. 89.99	= calorie	368
grassi	» 59.00	= Id.	548
idrati di *C*	» 106.45	= Id.	436
		Totale calorie . . .	1352

$$\text{Calorie pro chilo } \frac{1352}{20.900} = 64.6$$

Per la determinazione dell'azoto degli alimenti servì il metodo di Kjeldahl modificato. Esso consiste nell'ossidazione della sostanza organica (un grammo di carne fresca, un grammo di pane, 5 cmc. di latte) con H_2SO_4 in presenza di piccolissima quantità di $CuSO_4$. Dopo riscaldamento moderato e prolungato fino a decolorazione, si fa una doppia distillazione con bolla di Marino-Zuco, in presenza di Na e Zn; e si raccoglie quindi l'ammoniaca su *n* cmc. di H_2SO_4 $n/_{10}$, si titola infine con potassa $n/_{10}$ usando per indicatore la cocciniglia sino alla comparsa del colore celeste.

I grassi degli alimenti vennero determinati col metodo di Soxhlet.

Raccolta degli escreti e metodi di ricerca.

Le orine e le feci venivano raccolte di 24 in 24 ore, in appositi recipienti. Esponiamo nella tabella seguente (II) i dati relativi alle urine emesse quotidianamente dalla nostra ammalata nel periodo di esperienza, aggiungendovi i risultati dell'esame sommario e generico delle urine:

TABELLA II.

Data	Feci	Urine								
	Quantità nelle 24 ore in gm.	Quantità in cmc.	Peso specifico	Reazione	Colore	Albumina	Glucosio	Indacano	Urobilina	Pigmenti biliari
7 aprile . .	105	1030	1024	acida	giallo ambra	assente	assente	tracce	assente	assente
8 » . .	95	785	1021	id.	id.	id.	id.	assente	id.	id
9 » . .	85	630	1024	id.	id.	id.	id.	id.	id.	id.
10 » . .	125	444	1024	id.	id.	id.	id.	tracce	id.	id.
11 » . .	100	875	1022	id.	id.	id.	id.	assente	id.	id.
12 » . .	70	1130	1021	id	id.	id.	id.	id.	id.	id.

Esisteva una lieve irregolarità dell'alvo con tendenza alla diarrea. Non fu possibile ottenere dalla piccola inferma una regolare minzione al chiudersi del periodo di 24 ore. Ciò, come vedremo, dovette necessariamente portare oscillazioni nei risultati del bilancio quotidiano: oscillazioni che riteniamo solo apparenti, poichè tra loro si compensano sommando i risultati dei singoli giorni del periodo d'esperimento.

Ogni giorno si procedeva alle analisi delle urine e delle feci coi metodi seguenti:

Per l'*azoto totale urinario* fu usato il metodo di Kjeldahl modificato, già descritto quando abbiamo trattato della determinazione dell'azoto degli alimenti.

Urine. — Per la valutazione delle singole frazioni azotate dell'urina servì il metodo basato sulla divisione delle sostanze azotate dell'urina in precipitabili e non precipitabili con la miscela cloridro-fosfowolframica.

L'azoto delle sostanze precipitabili venne dosato col metodo di Kjeldahl suesposto.

Delle sostanze non precipitabili alla miscela cloridro-fosfowolframica fu determinato l'*azoto urico* col metodo Mörner Sjöqvist modificato da Böttcher. Esso è fondato sul principio che quando a un'orina, trattata precedentemente con un miscuglio di cloruro ed idrossido di bario, si aggiunga un eccesso di alcool ed etere, precipitano tutte le sostanze azotate all'infuori dell'urea: per cui determinando nel filtrato la quantità di azoto col metodo di Kjeldahl, dalla quantità di questo si potrà dedurre l'urea (1:2. 14 3).

L'azoto che non era precipitato dalla miscela fosfowolframico-cloridrica, e non era l'azoto dell'urea (*N* non precipitabile — *N* urico), ci dava la quantità dell'*azoto degli amido-acidi*.

Zolfo. — L'acido solforico tanto totale quanto combinato, venne dosato col metodo Salkowski. L' $H_2 SO_4$ preformato ottenemmo per differenza tra l' $H_2 SO_4$ totale e quello combinato.

Lo *zolfo neutro* fu dosato col metodo di Liebig.

Le pesate venivano ogni volta ripetute e controllate.

Feci. — L'*azoto fecale* era determinato col metodo del Kjeldahl sulle feci essiccate a bagnomaria, poscia in termostato a 105°, di poi pesate, polverizzate, ben mescolate.

Grassi. — Le sostanze grasse *in toto* previo essiccamento delle feci e trattamento con alcool acidulato con HCl, vennero estratte coll'etere per un periodo di tempo oscillante dalle 10 alle 12 ore, mediante l'apparecchio di Soxhlet.

Assorbimento degli alimenti.

TABELLA III.

Data	Feci		Azoto in gm.			Grassi		
	Umide	Secche	Ingerito	Emesso colle feci	Assorbito	Ingeriti	Nelle feci	Assorbiti
6-7 aprile . . .	105	30	14.470	1.271	13.299	59.00	2.621	..
7-8 » . . .	95	28	14.470	1.568	12.902	59.00	3.472	..
8-9 » . . .	85	20	14.470	0.920	13.550	59.00	2.960	..
9-10 » . . .	125	24	14.470	1.961	12.509	59.00	3.504	..
10-11 » . . .	100	25	14.470	1.144	13.326	59.00	2.850	..
11-12 » . . .	70	20	14.470	1.103	13.367	59.00	2.520	..
Totale . .	..	..	**86.820**	**7.967**	**78.853**	**354.00**	**17.927**	..

Media giornaliera.

Azoto in gm.				Grasso in gm.			
Ingerito	Emesso colle feci	N assorbito doll' ingerito — %	N perduto dell' ingerito — %	Ingerito	Nelle feci	Grasso assorbito dell'ingerito — %	Grasso perduto dell' ingerito — %
14.470	1.327	90.83	9.17	59.00	2.987	94.94	5.06

Come si vede nella Tabella III, la perdita di N con le feci nella nostra malata fu di 9.17 %; quella del grasso di 5.06: mentre nell'alimentazione mista, la perdita con le feci oscilla per l'N fra 6 e 10 e pel grasso fra 4 e 6 % (von Noorden).

La perdita di N verificatasi nelle feci è invero cospicua; però non supera la norma. Essa non ci sta a indicare un deficiente potere di assorbimento da parte della mucosa intestinale; poichè vedremo che l'assorbimento dei grassi fu ottimo; ma crediamo sia piuttosto in dipendenza della abbondante quantità di carne ingerita.

La ricerca del comportamento dei grassi nel nostro soggetto ha grande importanza, in quanto che, se è vero che l'anguillula provoca un grave turbamento delle funzioni intestinali, l'assorbimento di essi dovrà essere alterato, compiendosi la digestione delle sostanze grasse, indipendentemente dallo stomaco, solo ed esclusivamente nell'intestino.

I reperti ottenuti — come appare dalla Tabella III — ci esprimono come nella nostra ammalata la digestione dei grassi si compiesse in modo affatto regolare: si noti infatti che l'introduzione degli alimenti in grasso raggiunse la cifra media di gm. 59, per cui con una eliminazione media gm. 2.987, si ha il rapporto di norma. Il fatto, adunque, che l'utilizzazione dei grassi si fa benissimo e quella dell'azoto è discreta, allontana la mente dall'idea che esista uno stato catarrale della mucosa che si opponga all'assorbimento dei cibi.

Ricambio dell'azoto.

TABELLA IV.

Data	*N* ingerito	*N* emesso			Bilancio
		Urine	Feci	Totale	
6-7 aprile.	14.470	14.852	1.271	16.123	— 1.653
7-8 »	14.470	12.089	1.563	13.657	+ 0.813
8 9 »	14.470	9.014	0.920	9.934	+ 4.536
9-10 »	14.470	7.160	1.961	9.121	+ 5.349
10 11 »	14.470	13.965	1.144	15.109	— 0.639
11-12 »	14.470	18.384	1.103	19.487	— 5.017
Totale . . .	**86.820**	**75.464**	**7.967**	**83.431**	+ **3.389**
Pro die . . .	**14.470**	**12.577**	**1.327**	**13.904**	+ **0.565**

Dalla tabella qui annessa (tab. IV) risulta che nei giorni 7-8, 10-11, 11-12, vi fu *deficit* di azoto, e negli altri tre giorni *ritenzione*. Queste differenze giornaliere devono considerarsi più apparenti che reali, perchè, come già dicemmo, esse dipendono dalla varia quantità di urine emesse e raccolte nelle 24 ore.

In ogni modo, quello che è importante di mettere in evidenza si è che il bilancio fu positivo e la ritenzione *pro die* si può calcolare a gm. 0.565.

Questa ritenzione non può considerarsi come compenso ad una precedente alimentazione insufficiente o ad altri processi morbosi; perchè la nostra piccola inferma, nel precedente periodo di degenza all'ospedale, ebbe sempre cibo abbondante, non patì alcuna malattia, e aumentò progressivamente di circa un chilogramma in peso.

L'aumento nel peso del corpo fu di 300 grammi nei sette giorni di esperimento, durante i quali l'inferma fu tenuta a dieta costante. In tale dieta le calorie quotidianamente introdotte furono 64.6 pro chilo in proporzione al peso ed all'età (1), tali quindi da giustificare la ritenzione.

Nè può invocarsi alcun fattore patologico, antecedente al periodo di esperimento, come causa della ritenzione dell'azoto.

Infatti la nostra malata non ebbe mai elevazione febbrile nei giorni di esperienza, nè in quelli antecedenti, se si eccettui qualche lieve rialzo di temperatura in qualche giorno del lungo periodo di degenza all'ospedale.

Anche l'esame del sangue praticato prima, durante e dopo le ricerche, diede in media globuli rossi 3,900,000 al Thoma-Zeiss, globuli bianchi 10,000, Hb 70 % al Fleischl; dati questi che ci fanno escludere l'esistenza di uno stato anemico.

Possiamo quindi concludere che, nel caso nostro, il miglioramento dello stato generale, l'aumento nel peso del corpo, la mancanza di uno stato anemico sono dati sufficienti per farci ritenere fisiologica la ritenzione dell'azoto.

Delle varie frazioni dell'azoto.

Visti i risultati del ricambio totale che dimostrano una sicura ritenzione di azoto, ci è parso opportuno completare le nostre ricerche con lo studio del comportamento delle varie frazioni dell'azoto urinario, i cui risultati esponiamo nella tabella a pag. 546.

---

(1) Rübner stabilisce un consumo *pro die* di 59.5 calorie per chilo per fanciulli di Kg. 23.7 e di 73.9 calorie pro chilo per fanciulli di Kg. 16.4.

TABELLA V.

Data	Azoto totale	N precipitabile in gm.	Azoto ureico in gm.	Azoto degli amido-acidi in gm.	Percentuali N precipitabile ad N totale	Percentuali N ureico ad N totale	Percentuali N amido-acidi ad N totale
6-7 aprile . .	14.852	1.672	12.113	1.067	11.25	81.56	7.19
7-8 » . .	12.089	1.539	9.979	0.571	12.72	82.54	4.73
8-9 » . .	9.014	1.147	7.585	0.282	21.73	84.14	3.14
9-10 » . .	7.160	1.118	5.346	0.696	15.61	74.64	9.75
10 11 » . .	13.965	1.421	11.270	1.274	10.18	80.77	9.05
11-12 » . .	18.384	1.898	15.503	0.983	10.32	84.32	5.36
Totale .	**75.464**	**8.795**	**61.796**	**4.873**	**72.81**	**487.97**	**39.22**
Pro die .	**12.577**	**1.466**	**10.299**	**0.812**	**12.13**	**81.33**	**6.53**

Da questi risultati ricaviamo che i valori delle diverse scorie azotate urinarie stanno tra loro in rapporto normale; ciò che dimostra come siano da escludersi alterazioni qualitative del ricambio azotato. Il fatto che durante la lunga, quotidiana osservazione non si era notato nella nostra piccola inferma alcun perturbamento dello stato fisiologico per anemia, febbre, ecc., viene così ad essere confortato dal normale intimo comportamento del metabolismo azotato.

Del solfo. — Poichè lo scambio del solfo è legato alla distruzione dell' albumina, abbiamo creduto utile determinare il solfo delle urine.

I valori ottenuti sono esposti nella

TABELLA VI.

Data	S totale	S acido	S neutro
6 7 aprile	1.210	0.949	0.261
7-8 »	0.900	0.529	0.371
8 9 »	..	..	..
9 19 »	0.750	0.440	0.310
10-11 »	1.006	0.608	0.398
11 12 »	1.332	1.115	0.217

Media giornaliera.

Durata dell'esperimento	S totale	S acido	S neutro	S neutro rispetto al S totale	S acido rispetto al S totale	N totale rispetto al S totale
5 giorni	1.039	0.728	0.311	29.93	70.00	12.10

Questa tabella ci dà nella media di 5 giorni i seguenti valori: *solfo totale* gm. 1.039, *solfo neutro* gm. 0,311; *solfo acido* gm. 0.728. La cifra del S totale è perfettamente nella norma. Il rapporto invece tra S neutro e S totale è in leggero aumento: 29.93 % (Reale e Velardi dànno come media in condizioni fisiologiche 27.11 %; Padoa nei fanciulli dai 9 ai 13 anni trovò il 17.21 %).

Le classiche esperienze del Baumann hanno dimostrato come le sostanze aromatiche derivate dalle albuminoidi, si trovino nell'urina accoppiate all'acido solforico, sotto forma di eteri solforici, onde dalla determinazione complessiva di questi ultimi si può dedurre *entro certi limiti* il grado e l'intensità dei processi putrefattivi.

Nella nostra ammalata l'assenza della reazione grossolana (reazione di Jaffè) dell'indacano ci aveva già mostrato che la putrefazione intestinale doveva essere minima.

Ma il dosaggio dell'acido solforico coniugato ci diè conferma di questo.

TABELLA VII.

Data	H_2SO_4 totale in gm.	H_2SO_4 combinato in gm.	H_2SO_4 preformato in gm.
6-7 aprile	2.806	0.173	2.633
7-8 »	1.720	1.135	1.585
8-9 »	..	..	..
9-10 »	1.347	0.121	1.226
10-11 »	1.862	0.147	1.715
11 12 »	3.424	0.225	3.199

Media giornaliera.

Durata dell'esperienza	H_2SO_4 totale	H_2SO_4 combinato	H_2SO_4 preformato	Rapporto $\frac{H_2SO_4\ p.}{H_2SO_4\ c.}$
5 giorni	2.231	0.160	2.071	12.9

Dalla Tabella VII risulta come il solfo coniugato, pel quale si dànno i valori fisiologici *pro die* secondo v. Noorden ctgm. 12, Reale ctgm. 17, Hoppe-Seyler ctgm. 22, sia affatto normale così da oscillare da un minimo di gm. 0.12 ad un massimo di gm. 0.22 con una media in 5 giorni di gm. 0.16. Ricordiamo qui anche per ragione di analogia, che Ekkhert trovò sempre normale in individui

affetti da elmintiasi, senza conseguente anemia, l'eliminazione degli eteri solforici.

Il rapporto tra solfo coniugato e solfo preformato è 1:12.9. Si ha, cioè, il rapporto di norma.

Conclusioni.

Riassumendo i risultati ottenuti, nel ricambio della nostra malata abbiamo avuto:

Assorbimento dei cibi buono per le sostanza azotate, ottimo per i grassi.

Ricambio albuminoideo con ritenzione di azoto; ritenzione fisiologica in rapporto coll'aumento naturale del peso.

Normale la proporzione reciproca dei vari componenti azotati dell'orina.

Processi putrefattivi dell'intestino non aumentati.

Il ricambio adunque nella nostra ammalata si compiva in misura normale e sufficiente, anzi, a migliorare le condizioni generali; quindi non possiamo affermare che l'*anguillula intestinalis* sia per sè patogena.

BIBLIOGRAFIA.

NORMAND. *Sur la maladie dite diarrhée de la Conchinchine.* Comptes-Rendus Acad. des Seiences, 1876.

BAVAY. *Sur l'ang. intestinale.* Comptes-Rendus Acad. des Sciences, 1877.

GRASSI e PARONA. *Sopra l'anguillula intestinale dell'uomo.* Archivio per le Scienze mediche, 1879.

GOLGI e MONTI. *Sulla storia naturale e sul significato clinico-patologico delle cosidette anguillule stercorali ed intestinali.* Archivio per le Scienze mediche, 1886.

SONSINO. *Tre casi di malattia da rabdonema intestinale.* Rivista generale italiana di clinica medica, 1891.

LEICHTENSTERN. *Ueber Ang. int.* Deut. med. Woch., 1898.

ASKANAZY. *Ueber Art und Zweck der Invasion der Ang. int. in die Darmwand.* Central. für Bakt. u. Paras., XXV, 1899.

KURLOW. *Ang. intest. als Ursache akuter blutinger Durchfälle bei Menschen.* Central f. Bakt. u. Paras., XXXI, 1902.

MAX TRAPPE. *Ein sporadischer Fall von Ang. intes. bei cronischer Diarrhoee in Schlesien.* Deut. med. Woch., 1907, n. 18.

RIVA. *Sopra un caso di anguillulosi intestinale.* Sperimentale, anno XLVI.

TESTI. *Contribuzione allo studio dell'anguillulosi intestinale.* Rivista critica di clinica medica, 1904, vol. 6, p. 78.

PRETI. *La glicerina nel trattamento dell'anguillulosi.* Corriere Sanitario, 1909.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

SEZIONE DI CHIMICA E MICROSCOPIA CLINICA
(prof. G. REM-PICCI)

Contributo allo studio degli effetti che esercitano alcuni succhi vegetali (frutta, ecc.) sul ricambio materiale.

Ricerche clinico-sperimentali del dott. TEMISTOCLE LAURENTI
assistente medico-chirurgo negli Ospedali.

Cibus opportune datus, optimum medicamentum est, afferma Lomnius, giustamente.

Sebbene fin da Ippocrate, presso tutti i popoli, i cultori dell'arte medica abbiano, con raro intelletto d'amore, rivolto la loro attenzione sull'influenza dei cibi nelle più svariate manifestazioni morbose, solamente nel secolo decorso s'inizia l'èra razionale, scientifica della dietetica. Il Sydhenam, ai suoi tempi asserì che molte malattie guariscono con opportuna vittitazione; noi, con le conoscenze attuali, possiamo con il Leyden, affermare che: *qui bene nutrit, bene curat.*

***

In questo mio studio cercherò di portare un modesto contributo all'argomento, avendo fatto ricerche sull'influenza che possono avere sull'organismo alcune frutta ed i loro succhi.

***

Le frutta, in genere, costituiscono fin dalla più remota antichità un cibo molto gradito; sfogliando, però, la letteratura in proposito mi sono accorto che pochissimi sono gli studi seri, sistematici, accurati sulla loro azione.

Riassumerò qui gli scarsi dati che ho potuto raccogliere nella letteratura, specie nel trattato di terapia alimentare di Munck e Uffelmann, riportando le idee di questi Autori.

Nell'uso delle frutta, l'attenzione dei fisiologi e dei medici fu rivolta, innanzi tutto, agli acidi grassi volatili (acido acetico, propionico, butirrico... e loro sali), che, ingeriti, sono, in gran parte, ossidati e ridotti a CO_2 e H_2O. Non è improbabile che essi abbiano la facoltà di limitare alquanto lo

scambio dell'albumina e del grasso, purchè siano introdotti in grande quantità. Siccome, però, le frutta, in genere, vengono introdotte in piccola dose, la loro influenza è poco apprezzabile come nutrimento; ad ogni modo, sono state considerate come sostanze eccitanti del ricambio.

Anche tutte le altre sostanze prive di azoto, specialmente gli acidi organici, che si trovano nelle piante (acido succinico, citrico, malico, vinico... ed i loro sali) ossidati, dànno origine all'H_2O e all'CO_2; essi, in piccola quantità, come gli acidi grassi volatili, non esercitano influenza alcuna sull'accumulo dell'albumina. È probabile che, ingeriti in dose alta, provochino, con la loro decomposizione, un risparmio di bisogno di grasso del corpo; nulla, però, si sa di positivo.

Gli studi per determinare l'influenza che i succhi organico-vegetali potessero avere sul ricambio in genere e sulla eliminazione dell'acido urico in specie furono specialmente intrapresi nelle così dette *cure di uva.*

L'azione delle uve mature, dato lo scarso contenuto di sostanze nutritive, non si ritiene sufficiente per il rifornimento delle forze organiche, ma si crede possa agire, beneficamente, risparmiando una grande quantità di idrati di carbonio. Secondo Curchod, le uve hanno potere diuretico, e, nella maggior parte dei casi, agiscono come leggiero lassativo.

Miahle e Lersch affermano che la cura d'uva rende le urine meno acide e perfino alcaline; il Kauffmann, però, contesta la loro opinione.

Lo Knaute trovò, dopo l'uso dell'uva, una grande differenza nella eliminazione dell'urea, dell'acido urico e dell'acido fosforico, e riscontrò disturbi gastro-enterici, tutte le volte che furono adoperate uve acide, e, in alcuni rari casi, al principio della cura, specie quando l'uva era molto fredda.

Alcuni attribuiscono alle cure di uva la stessa azione delle cure con siero di latte. Usando, infatti, uve con alta percentuale di glucosio, si nota, secondo Curchod, aumento del peso del corpo, e, sopratutto, accumulo di grasso; questa, però, è l'eccezione, perchè, in generale, questo A. ha riscontrato dimagramento, agendo le uve come eccitanti del metabolismo. Secondo quanto asserisce il Devoto la cura d'uva è utile, perchè lo zucchero vi si trova in miscela tale che è assimilabile. Il Massalongo afferma che il benefico effetto delle cure di uva si debba, specialmente, attribuire alla duplice azione diuretica e purgativa.

Anche con le *fragole* vengono intraprese delle cure, che furono molto lodate nelle malattie vescicali e renali, e, in modo particolare, nella gotta e nella calcolosi; e l'azione benefica si è voluta spiegare, secondo Munck e Uffelmann, ammettendo che il succo di esse, passando nel sangue, dia origine all'CO_2.

Le fragole sono il frutto più ricco di ferro, e perciò sono molto consigliabili negli anemici.

Le *cure di limoni* hanno avuto i loro ammiratori nell'antichità, e sono state consigliate anche recentemente. Sapendosi che in essi si contiene dell'acido citrico, era naturale che se ne studiasse l'azione riferendosi alla presenza di questo acido.

Il Noorden però nel Congresso di medicina interna (1897) riferì come egli avesse, senza alcun risultato, studiata l'influenza dell'acido citrico nel ricambio materiale.

Il Bucheim ha dimostrato che l'acido citrico non passa nelle urine, e non influisce punto nè sulla reazione, nè sulla diuresi. Lo Schmidt ricorda (1897) l'influenza che l'acido citrico esercita su gli elementi del sangue. Il Leyden non è punto fautore della cura dei limoni, non attribuendo ad essa efficacia alcuna.

Sono state, inoltre, come riferisce il Leyden, adottate anche cure con *decotti* di *sedani,* con lievi vantaggi negli artritici.

Fino a questi ultimi tempi, non esistendo studi sistematici sull'influenza dei succhi organico-vegetali, più per empirismo e per fede si è creduto al benefico effetto dei sedani, delle cipolle, dei pomodori e delle frutta, generalmente.

Uno studio che si riferisce alla influenza specifica che avrebbero le frutta nel ricambio dell'acido urico è quello del prof. William S. Smith Ferome, dell'Università di Oxford, il quale ha istituito esperienze per vedere quali modificazioni subisse la precipitazione dell'acido urico della urina con l'uso delle frutta.

Questo studio, però, è troppo superficiale, e non si può considerare una ricerca sistematica sul ricambio. Egli, dopo essersi sottoposto a dieta costante, ha dosato la quantità di acido urico precipitabile, aggiungendo all'urina un acido forte, acido solforico soluzione normale decima, e attendendo 48 ore. Dopo molteplici ricerche, fatte con datteri, fichi freschi, aranci, pere, uva e marmellate, ha concluso che: la precipitabilità è in rapporto diretto con la quantità e la soluzione dell'acido adoperato; che le frutta in genere possono essere prese con notevole vantaggio da tutti coloro che soffrono disturbi del ricambio materiale, specie nella diatesi urica; che l'effetto benefico è proporzionale alla quantità presa, e che specialmente è dovuto alla diminuità acidità della urina.

***

Nel 1909 furono istituite nella sezione di chimica e microscopia della Clinica medica di Roma, per consiglio del prof. G. Rem-Picci, ricerche « sull'influenza che i succhi organico-vegetali possono esercitare nel ricambio in genere e sulla eliminazione dell'acido urico in specie » dal dottore R. Compagnucci che ne fece oggetto della sua dissertazione di Laurea. Le ricerche fu-

rono indirizzate specialmente sull'acido urico, cercando, così, di portare un contributo all'alimentazione razionale nella uricemia.

Queste ricerche che non poterono avere un largo svolgimento, riassumerò, qui, brevemente.

Il Compagnucci, per le auto-esperienze, scelse uno spazio di tempo in cui fosse relativamente digiuno. Perciò, fatto l'ultimo pasto verso le ore 20, ingeriva, circa 3 ore dopo, i liquidi da studiare. La sua dieta era così costituita: a colazione, una tazza di caffè e latte con panino; a pranzo, minestra, un piatto di carne guarnito, frutta, un pane e mezzo litro di acqua; a cena, minestra, un piatto di carne guarnito, formaggio, un pane e mezzo litro di acqua; solo due volte la settimana, e sempre negli stessi giorni, mangiava pasta asciutta.

Dalle ore 20 della sera, non toccava più cibo, nè bevanda. Alle ore 23 vuotava la vescica, ingeriva 200 cmc. di liquido, e si coricava. Raccoglieva l'urina che emetteva nella notte, e alle 8 del mattino vuotava completamente la vescica, avendo cura di chiudere in apposito recipiente, tutta la urina eliminata.

Egli cercava cioè di studiare l'azione che i succhi vegetali ingeriti potessero esplicare sul proprio ricambio nel periodo che intercedeva tra le ore 23 e le 8 a. del mattino seguente, ossia nel periodo in cui rimaneva più lungamente digiuno. Egli ha diviso le esperienze in 3 periodi (in genere di 4 giorni ciascuno), uno preparatorio in cui ingeriva 200 cmc. di acqua comune, uno intermedio sul quale faceva uso di 200 cmc. del succo vegetale prescelto, un terzo in cui tornava a bere 200 cmc. di acqua.

Esaminate le proprietà generali delle urine, osservato, microscopicamente, il sedimento, procedeva alla determinazione dell'azoto totale e dell'acido urico, usando i metodi di Kjeldahl e Salkowski.

Nella sintesi, che segue, riporterò le medie delle cifre ottenute.

Sintesi delle esperienze.

I.

Succo di aranci (cmc. 200).

		Acqua 200 cmc.	Succo di aranci 200 cmc.	Acqua 200 cmc.
Quantità totale delle urine (9 ore) . . .	cmc.	280	382	274
Azoto totale	gm.	5.096	5.638	5.105
Acido urico totale	»	0.105	0.084	0.081

II.

Decotto di mele (cmc. 200).

		Acqua 200 cmc.	Succo di mele 200 cmc.	Acqua 200 cmc.
Quantità totale delle urine (9 ore) . . .	cmc.	553	450	472
Azoto totale	gm.	3.667	6.548	5.890
Acido urico totale	»	0.091	0.117	0.103

III.

Succo di limoni (cmc. 200).

	Acqua 200 cmc.	Succo di limoni 200 cmc.	Acqua 200 cmc.
	—	—	—
Quantità totale delle urine (9 ore) . . . cmc.	647	442	447
Azoto totale . . . . gm.	6.615	5.225	6.861
Acido urico totale . . . . »	0.029	0.079	0.132

IV.

Cetrioli sotto aceto (gm. 250).

	Acqua 200 cmc.	Cetrioli sottoaceto
	—	—
Quantità totale delle urine (9 ore) . . . cmc.	312	377
Azoto totale . . . . gm.	5.873	6.577
Acido urico totale . . . . »	0.057	0.137

N.B. Manca, in questa ricerca, il periodo di osservazione consecutivo alla esperienza.

V.

Una *cipolla* grande, un bicchiere d'acqua, una pagnottella di *pane*.

Quantità totale delle urine (9 ore) . . . cmc.	230	223
Azoto totale . . . . gm.	3.134	2.065
Acido urico totale . . . . »	0.085	0.120

N.B. Manca in questa ricerca, il periodo di osservazione consecutivo alla esperienza.

VI.

Succo di visciole (cmc. 200).

	Acqua 200 cmc.	Succo di visciole	Acqua 200 cmc.
	—	—	—
Quantità totale delle urine (9 ore) . . . cmc.	437	566	395
Azoto totale . . . . gm.	5.555	6.104	5.850
Acido urico totale. . . . . »	0.055	0.029	0.024

Ed ora mi piace riferire, integralmente, le sue conclusioni:

« Considerando le medie ottenute, nei diversi esperimenti, si notano differenze non lievi nei risultati. Nè potevamo aspettarci che i risultati collimassero, poichè non si può pretendere di istituire un parallelo tra la composizione del succo di limone e quello delle cipolle, per esempio; quindi i risultati vanno considerati in modo singolo. Pur tuttavia, nel complesso, non possiamo esimerci dal rilevare i punti che alcuni esperimenti hanno di comune.

« Così, per esempio, in quelli fatti col succo di arancio (I), con i sottoaceti (IV), col succo di visciole (VI) si verifica un aumento, e abbastanza notevole, nella diuresi.

« Nella maggioranza delle esperienze, poi, e precisamente, in quelle fatte con succo di arancio (I), decotto di mele (II), sottoaceti (IV) e succo di visciole (VI), si nota un aumento nella eliminazione dell'azoto totale, ed in alcuni, anzi, in modo evidente e persistente. E così pure nelle esperienze fatte con decotto di mele (II), succo di limoni (III), sottoaceti (IV), e cipolle (V), si ha un aumento talora anche notevole nella eliminazione dell'acido urico ».

***

Incoraggiato dai risultati ottenuti dal collega Compagnucci, per consiglio del prof. G. Rem-Picci, ho ripreso lo studio dell'argomento, ampliando e completando le ricerche da parecchi punti di vista. Comunque, anche usando gli stessi succhi adoperati dal collega, trattandosi di un soggetto diverso, i risultati avrebbero avuto valore indipendente da quelli precedenti.

Sarebbe stato certamente più semplice ingerire soluzioni di quegli acidi che sono contenuti in alcune frutta (p. es. citrico, acetico, ecc.); ho preferito invece adoperare i succhi di frutta e di vegetali per non allontanarmi da quanto avviene nella vita quotidiana, senza contare che le soluzioni di acidi sono sgradevoli e talora provocano disturbi gastro-enterici.

Ho fatto, anzitutto, ricerche preliminari per vedere se, ingerendo succhi organico-vegetali si verificassero disturbi gastro-enterici o di altra natura. Accertata la loro innocuità, mi son sottoposto a dieta costante, per quantità e qualità, così costituita: colazione, ore 8, caffè; pranzo, ore 14: un piatto di pasta asciutta, un piatto di carne guarnito, due uova, frutta, pane, mezzo litro di acqua, ed un bicchiere di vino; cena ore 20: un brodo, due uova, un piatto di erba, frutta, mezzo litro di acqua ed un bicchiere di vino. Tutte le sere, poi, alle 23, nei periodi preparatorio e posteriore alle esperienze, bevevo 150 cmc. di acqua comune, per introdurre così la stessa quantità di liquido del periodo sperimentale (ore 23: 150 cmc. di succo organico-vegetale).

Il mio peso è di kg. 69. Soggetto normale. L'esame chimico e microscopico delle urine non ha fatto rilevare nulla di anormale.

Le mie ricerche, sistematiche, sono divise in due gruppi.

Nel primo gruppo (I-V) ho studiato il mio ricambio per quindici giorni consecutivi, in tre periodi, di 5 giorni ciascuno (periodo preparatorio, sperimentale, posteriore); nel secondo gruppo (VI-VII) ho diviso le mie esperienze in tre periodi, della durata di due giorni ciascuno. In questo secondo gruppo, però, ho raccolto l'urina totale dei due giorni, impedendo con i comuni mezzi la fermentazione, e l'ho analizzata, facendo, così, determinazioni cumulative e non quotidiane.

Nelle mie esperienze, ho studiato:

I. L'oscillazione della quantità totale delle urine, nelle 24 ore.

II. Il peso specifico.

III. La eliminazione dei materiali fissi.

IV. L'acidità totale delle urine.

V. L'ammoniaca totale.

VI. L'azoto totale.

VII. L'acido urico totale.

VIII. La precipitabilità degli urati e dell'acido urico, prima, durante e dopo le esperienze.

Ho completato poi lo studio, determinando l'acidità totale dei succhi organico-vegetali, ed esaminando il comportamento dei leucociti quanto al numero.

***

Ed ecco in qual modo ho eseguite le mie determinazioni.

La quantità dei materiali solidi contenuti nella urina è stata calcolata dal peso specifico in base al coefficiente di Häser.

L'azoto totale, l'acido urico totale e l'ammoniaca totale sono stati dosati, rispettivamente, con i metodi Kjeldahl, Hopkins e Schlösing-Neubauer.

Per determinare la precipitabilità degli urati e dell'acido urico, procedevo così: prelevato un campione di urina (100 cmc.), lo versavo in un tubo finamente graduato, e vi facevo cadere 10 goccie di acido cloridrico (20 %) mettendo quindi, per 48 ore, il tubo a 0° e misurandone quindi il precipitato.

L'acidità totale delle urine e dei succhi organico-vegetali, è stata espressa in acido ossalico (Vogel) e la determinazione ne è stata eseguita alle ore 15 di ciascun giorno.

Data la variabilità di essa per circostanze molteplici (putrefazione, ora del giorno, condizioni del recipiente, stagione, ecc...) intendo dare ad essa un valore molto relativo.

I risultati ottenuti nelle singole ricerche, sono presi assolutamente, e non sono stati calcolati, nè per cento, nè per mille.

La conta dei leucociti è stata fatta con l'apparecchio Thoma-Zeiss.

Sintesi delle esperienze.

I.

Succo di melangoli (cmc. 150; Ps: 1022; acidità totale gm. 9.72).

I melangoli dalla buccia non molto sottile, poco maturi, sono stati colti da una stessa pianta, in un giardino di Roma, nel mese di gennaio.

L'acidità del succo, accentuata, non era punto gradita, dato l'amaro prevalente.

Tranne un lieve senso di pirosi gastrica, di breve durata, non ho notato altri disturbi.

***

In questa esperienza, la quantità totale delle urine, il peso specifico, la eliminazione dei materiali solidi e l'ammoniaca totale non hanno subìto oscillazioni rimarchevoli. L'acidità totale delle urine ha avuto lieve aumento nel periodo posteriore all'esperimento. L'azoto totale e l'acido urico totale, specialmente, nel periodo posteriore, hanno subìto un notevole accrescimento di eliminazione. Osservai inoltre un lieve aumento nella precipitabilità degli urati e dell'acido urico nel terzo periodo dell'esperimento. Nella tabella, che segue, sono esposti dettagliatamente i singoli risultati, nei diversi periodi.

I Esperimento. — *Melangoli.*

Num. d'ordine	DATA	Quantità delle 24 ore	Peso specifico	Materiali fissi	Acidità totale delle urine	NH^3 totale	Azoto totale	Acido urico totale	Osservazioni
1	12 gennaio 1910 .	1,400	1019	61.97	3.60	0.72	8.70	0.60	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	13 » » .	1,460	1018	52.56	3.25	0.64	9.35	0.48	
3	14 » » .	1,510	1017	51.34	3.11	0.58	9.60	0.56	
4	15 » » .	1,450	1018	52.20	3.40	0.66	11.80	0.40	
	Medie . . .	**1,455**	**1018**	**54.52**	**3.34**	**0.65**	**9.86**	**0.51**	
1	16 gennaio 1910 .	1,580	1016	50.56	3.30	0.67	9.75	0.59	150 cmc. di succo di *Melangoli.*
2	17 » » .	1,520	1016	48.64	3.14	0.56	8.42	0.44	
3	18 » » .	1,390	1020	55.60	3.90	0.66	9.80	0.60	
4	19 » » .	1,530	1017	52.15	3.65	0.75	9.56	0.62	
	Medie . . .	**1,505**	**1017**	**51.74**	**3.52**	**0.66**	**9.37**	**0.56**	
1	20 gennaio 1910 .	1,480	1018	43.28	4.02	0.70	10.14	0.76	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	21 » » .	1,510	1017	51.30	3.90	0.62	10.22	0.88	
3	22 » » .	1,530	1017	43.02	3.86	0.60	9.70	0.97	
4	23 » » .	1,490	1019	56.62	4.30	0.74	12.02	0.84	
	Medie . . .	**1,502**	**1018**	**48.55**	**4.02**	**0.66**	**10.52**	**0.86**	

II.

Succo di aranci (cmc. 150; peso specifico 1024; acidità totale gm. 6.44).

Gli aranci, molto succosi, dalla buccia sottile, sono stati colti in un giardino di Roma, da una stessa pianta, nei mesi di gennaio e febbraio.

La ingestione del succo, data la non alta acidità e il sapore aromatico, è stata gradevole. Non ho avuto alcun disturbo gastro-enterico.

***

In questa esperienza ho notati i risultati seguenti:

La quantità totale delle urine ed il peso specifico sono rimasti presso che invariati, nei tre periodi.

L'acidità totale delle urine è diminuita alquanto nei periodi sperimentale e posteriore. La eliminazione dei materiali fissi e dell'ammoniaca totale è aumentata nel periodo posteriore. L'acido urico totale e l'azoto totale nei periodi sperimentale e specie posteriore, sono non poco accresciuti nella loro escrezione.

Notai che la precipitabilità degli urati e dell'acido urico è aumentata accentuatamente nel periodo posteriore.

Nella tabella seguente sono ricordate le singole eliminazioni nei tre periodi con le medie relative.

II Esperimento. — *Aranci.*

Num. d'ordine	DATA	Quantità delle 24 ore	Peso specifico	Materiali fissi	Acidità totale delle urine	NH^3 totale	Azoto totale	Acido urico totale	Osservazioni
1	24 gennaio 1910 .	1,510	1018	54.46	3.28	0.65	9.40	0.70	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	25 » » .	1,490	1019	56.62	3.60	0.60	8.77	0.62	
3	26 » » .	1,530	1018	53.58	2.94	0.58	9.80	0.73	
4	27 » » .	1,475	1018	43.10	2.40	0.69	8.54	0.59	
	Medie . . .	**1,501**	**1018**	**51.94**	**3.05**	**0.63**	**9.12**	**0.66**	
1	28 gennaio 1910 .	1,530	1018	55.08	2.60	0.54	9.77	0.80	150 cmc. di succo di *Aranci.*
2	29 » » .	1,480	1018	43.28	2.44	0.62	10.20	0.78	
3	30 » » .	1,500	1019	57.00	3.00	0.70	8.99	0.94	
4	31 » » .	1,550	1018	45.80	2.70	0.58	10.24	0.86	
	Medie . . .	**1,515**	**1018**	**50.29**	**2.70**	**0.61**	**9.80**	**0.85**	
1	1 febbraio 1910 .	1,470	1019	55.86	2.90	0.82	10.80	0.96	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	2 » » .	1,500	1018	54.00	3.00	0.70	9.88	0.84	
3	3 » » .	1,520	1018	54.72	2.85	0.56	11.44	0.77	
4	4 » » .	1,480	1019	55.24	3.10	0.80	13.60	0.93	
	Medie . . .	**1,492**	**1018**	**54.95**	**2.96**	**0.72**	**11.43**	**0.87**	

III.

Aceto aromatizzato (cmc. 150; peso specifico 1028; acidità totale gm.14.86).

Ho usato quell'aceto speciale col quale si preparano le « carote di Viterbo », ossia aceto puro genuino con aggiunta di zucchero e di droghe (cannella, anici, pignoli e passerina) nel quale sono immerse le carote e fatte bollire.

Questo aceto è di sapore molto gradevole, aromatico. Esso, in tutto il periodo della esperienza, non mi ha causato disturbo alcuno.

***

In questa esperienza ho notato che: la quantità totale delle urine, il peso specifico e la eliminazione dei materiali fissi hanno subìto oscillazioni trascurabili.

L'acidità totale delle urine e la eliminazione dell'ammoniaca totale sono alquanto aumentate nel periodo posteriore. L'azoto totale è aumentato poco nel periodo posteriore. L'acido urico totale, però, è aumentato marcatamente. Osservai inoltre che la precipitabilità degli urati e dell'acido urico eraaumentata.

Nella tabella che segue sono riportati tutti i risultati avuti, quotidianamente, nei tre periodi della esperienza con le medie relative.

III Esperimento. — *Aceto aromatico.*

Num. d'ordine	DATA	Quantità delle 24 ore	Peso specifico	Materiali fissi	Acidità totale delle urine	NH^3 totale	Azoto totale	Acido urico totale	Osservazioni
1	5 febbraio 1910 .	1,510	1017	51.34	2.80	0.66	11.05	0.76	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	6 » » .	1,500	1018	54.00	3.02	0.74	11.20	0.58	
3	7 » » .	1,480	1019	56.24	3.70	0.82	13.04	0.82	
4	8 » » .	1,520	1018	54.72	3.44	0.78	13.70	0.70	
	Medie . . .	**1,502**	**1018**	**54.07**	**3.24**	**0.75**	**12.25**	**0.71**	
1	9 febbraio 1910 .	1,470	1019	55.86	2.76	0.83	10.80	0.88	150 cmc. di *Aceto aromatico.*
2	10 » » .	1,490	1018	53.64	3.00	0.70	11.42	0.74	
3	11 » » .	1,500	1018	54.00	2.90	0.94	9.71	0.90	
4	12 » » .	1,520	1017	51.68	3.05	0.76	12.90	0.64	
	Medie . . .	**1,495**	**1018**	**53.80**	**2.90**	**0.80**	**11.20**	**0.97**	
1	13 febbraio 1910 .	1,530	1017	42.02	3.40	0.70	11.16	0.98	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	14 » » .	1,490	1020	59.60	3.72	0.84	10.34	0.91	
3	15 » » .	1,540	1019	58.52	3.15	0.78	13.44	0.87	
4	16 » » .	1,500	1019	57.00	3.25	0.90	16.76	0.96	
	Medie . . .	**1,515**	**1019**	**54.29**	**3.38**	**0.80**	**12.92**	**0.93**	

IV.

Succo di limoni (cmc. 150; peso specifico 1021; acidità totale gm. 16.22).

I limoni, dalla buccia non sottile, alquanto immaturi, sono stati colti da una stessa pianta, in un giardino di Roma, nel mese di febbraio.

***

In questa esperienza ho potuto rilevare che: il peso specifico è rimasto invariato, la quantità totale dell'urina e la eliminazione dei materiali solidi ha subìto aumento nel periodo sperimentale; l'acidità totale dell'urina è diminuita nel periodo posteriore; l'ammoniaca totale è stata eliminata maggiormente nel periodo sperimentale; l'acido urico totale e l'azoto totale hanno subìto notevole aumento, specie nel periodo posteriore.

Anche la precipitabilità degli urati e dell'acido urico potei riscontrarla aumentata nel periodo posteriore.

Nella tabella che segue sono esposti i risultati ottenuti, ogni giorno, nelle analisi con le medie corrispondenti.

IV Esperimento. — *Limoni.*

Num. d'ordine	DATA	Quantità delle 24 ore	Peso specifico	Materiali fissi	Acidità totale delle urine	NH^3 totale	Azoto totale	Acido urico totale	Osservazioni
1	17 febbraio 1910 .	1,580	1017	53.72	3.80	0.76	10.96	0.77	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	18 » » .	1,470	1019	55.86	4.10	0.68	9.80	0.64	
3	19 » » .	1,600	1018	57.60	3.90	0.72	11.70	0.80	
4	20 » » .	1,490	1018	43.04	4.30	0.52	13.20	0.96	
	Medie . . .	**1,535**	**1018**	**52.56**	**4.02**	**0.67**	**11.40**	**0.79**	
1	21 febbraio 1910 .	1,620	1019	61.56	3.92	0.78	11.94	0.76	150 cmc. di succo di *Limoni.*
2	22 » » .	1,580	1018	56.88	3.80	0.90	14.96	0.97	
3	23 » » .	1,700	1018	61.20	4.10	0.76	16.42	0.91	
4	24 » » .	1,640	1019	62.32	4.22	0.72	15.00	1.10	
	Medie . . .	**1,635**	**1018**	**60.49**	**4.01**	**0.79**	**14.43**	**0.94**	
1	25 febbraio 1910	1,510	1018	54.36	3.86	0.69	12.90	0.98	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	26 » » .	1,460	1019	55.48	4.00	0.70	13.82	1.10	
3	27 » » .	1,540	1018	56.16	3.72	0.64	14.54	1.07	
4	28 » » .	1,500	1018	54.72	4.02	0.66	15.92	1.14	
	Medie . . .	**1,502**	**1018**	**55.18**	**3.90**	**0.67**	**14.79**	**1.07**	

V.

Decotto di pere (cmc. 150; peso specifico 1032; acidità totale gm. 5.34).

Ho adoperate *pere spine*. La loro buccia non era molto sottile ed erano poco mature.

Il decotto era così preparato: tagliati a pezzi 250 grammi di pere, vi aggiungevo 750 cmc. di acqua e facevo bollire senza l'aggiunta di zucchero fino a che il decotto non fosse divenuto liquido sciropposo. Filtrato il decotto, ne ingerivo cmc. 150.

Il sapore non era molto gradevole; non ho però avvertito alcun disturbo gastro-enterico.

***

In questa esperienza ho potuto rilevare che: la quantità totale delle urine, il peso specifico e l'ammoniaca totale non hanno subìto, nella loro eliminazione, modificazioni degne di nota; la eliminazione dei materiali fissi è aumentata, nel periodo posteriore, lievemente; l'acidità totale delle urine si è accresciuta nel periodo sperimentale, come pure la eliminazione dell'ammoniaca; l'azoto totale nei periodi sperimentale e posteriore, ha subìto evidente aumento; evidente pure è stato l'aumento nella eliminazione dell'acido urico totale nei periodi sperimentale e posteriore; ho osservato inoltre che la precipitabilità degli urati e dell'acido urico era cresciuta nel periodo posteriore.

Nella tabella seguente riferisco, in dettaglio, i risultati ottenuti nei tre periodi, quotidianamente, con le medie relative.

V ESPERIMENTO. — *Decotto di pere.*

Num. d'ordine	DATA	Quantità delle 24 ore	Peso specifico	Materiali fissi	Acidità totale delle urine	NH^3 totale	Azoto totale	Acido urico totale	Osservazioni
1	1 marzo 1910. .	1,510	1018	54.36	3.22	0.60	9.96	0.88	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	2 » » . .	1,530	1019	58.14	4.03	0.75	8.94	0.72	
3	3 » » . .	1,480	1018	43.28	2.90	0.58	10.20	0.94	
4	4 » » . .	1,550	1018	49.80	2 96	0.62	9.88	0.83	
	Medie . . .	**1,512**	**1018**	**51.39**	**3.27**	**0.63**	**9.74**	**0.84**	
1	5 marzo 1910. .	1,500	1018	54.00	3.40	0.64	9.75	0.90	150 cmc. decotto di *Pere.*
2	6 » » . .	1,540	1018	55.44	4.10	0.70	10.15	0.92	
3	7 » » . .	1,470	1019	55.86	4.30	0.76	10.40	0.88	
4	8 » » . .	1,560	1018	55.92	4.21	0.71	11.70	1.04	
	Medie . . .	**1,517**	**1018**	**52.80**	**4.01**	**0.70**	**10.50**	**0.94**	
1	9 marzo 1910. .	1,530	1018	54.08	3.12	0.58	10.05	0.36	150 cmc. di acqua *Marcia.*
2	10 » » . .	1,500	1018	54.00	2.80	0.52	9.80	0.84	
3	11 » » . .	1,610	1017	54.74	3.04	0.60	10.42	1.02	
4	12 » » . .	1,580	1018	57.88	4.50	0.74	12.90	1.16	
	Medie . . .	**1,554**	**1018**	**55.17**	**3.40**	**0.61**	**10.57**	**0.99**	

VI.

Decotto di visciole (cmc. 150; peso specifico 1030; acidità gm. 7.11).

Il decotto è stato preparato così: tolti i nocciuoli, ho presi gm. 250 di visciole, fresche aggiungendo 750 cmc. di acqua, senza zucchero. Bollito e filtrato il decotto ne ho ingerito 150 cmc. per due giorni consecutivi.

Il filtrato del decotto, lievemente acido, aromatico, era molto gradevole. Durante l'esperienza non ho avuto alcun disturbo gastro-enterico.

***

In questa esperienza ho potuto notare che la quantità totale della urina, il peso specifico, la eliminazione dei materiali solidi e l'acidità della urina non hanno subìto modificazioni degne di nota nei tre periodi; l'ammoniaca totale è diminuita alquanto nel periodo sperimentale; la eliminazione totale dell'azoto e dell'acido urico è stata abbastanza notevole nel periodo posteriore; l'aumento del numero dei leucociti è stato insensibile. Anche qui osservai che la precipitabilità degli urati e dell'acido urico è accresciuta, specie nel periodo posteriore.

Avendo accumulato, come ho detto, le urine tutte insieme, i risultati si trovano nella tabella riassuntiva, riportata a pag. 22.

VII.

Decotto di mele (cmc. 150; peso specifico 1033; acidità gm. 5.88).

Le mele usate nella esperienza sono state le *Appiole*. La loro buccia era sottile, e non erano molto mature.

Il decotto è stato preparato in questo modo: tagliate a pezzi le mele, ne ho presi 250 grammi, vi ho aggiunto 750 cmc. di acqua, ho fatto bollire tutto senza metterci dello zucchero, ho filtrato e prelevati 150 cmc. che ho ingeriti.

Il sapore non era molto gradevole.

***

In questa esperienza ho potuto osservare che: la quantità totale delle urine e il peso specifico non hanno subìto modificazioni degne di nota; la eliminazione dei materiali fissi e l'ammoniaca totale e l'acidità totale delle urine sono aumentate nel periodo sperimentale, mentre si è avuta una dimi-

nuzione nel periodo posteriore; l'azoto totale e l'acido urico totale hanno subìto notevolissimo aumento nel periodo posteriore. Notai che la precipitabilità degli urati e dell'acido urico era aumentata non poco nel periodo posteriore; il numero dei leucociti è aumentato sensibilmente.

Avendo anche qui unite tutte insieme le urine di ogni periodo dell'esperimento, i risultati si trovano nella tabella riassuntiva a pag. 22.

***

Nella tabella riassuntiva ho creduto introdurre un nuovo dato, cioè il rapporto con il quale rispetto all'azoto totale, viene eliminato l'acido urico perchè può essere utile per lo studio sul ricambio sapere quanto dell'azoto totale esce sotto forma di acido urico. Facile è stato il calcolo di questo rapporto sapendo che l'azoto nella formula dell'acido urico entra per $\frac{1}{3}$ del peso.

Tabella sintetica delle esperienze.

Num. d'ordine	Periodo	Succhi adoperati	Quantità urine	Peso specifico	Materiali fissi	Acidità totale urina	NH^3 totale	Azoto totale	Acido urico totale	% dell'N totale che viene eliminato sotto forma di acido urico	Leucociti
I	Preparatorio.	Melangoli	1,455	1018	54.52	3.34	0.65	9.86	0.51	1.07	..
	Esperimento.	Id.	1,505	1017	51.74	3.52	0.66	9.37	0.56	1.09	..
	Posteriore . .	Id.	1,502	1018	48.55	4.02	0.66	10.52	0.86	2.05	..
II	Preparatorio.	Aranci	1,501	1018	51.94	3.05	0.63	9.12	0.66	2.04	..
	Esperimento .	Id.	1,515	1018	50.94	2.70	0.61	9.80	0.85	2.08	..
	Posteriore . .	Id.	1,492	1018	54.95	2.96	0.72	11.43	0.87	2.06	..
III	Preparatorio.	Aceto	1,502	1018	54.07	3.24	0.75	12.25	0.71	1.08	..
	Esperimento.	Id.	1,495	1018	53.80	2.90	0.80	11.20	0.79	2.03	..
	Posteriore . .	Id.	1,515	1019	54.29	3.38	0.80	12.92	0.93	2.04	..
IV	Preparatorio.	Limoni	1,535	1018	52.56	4.02	0.67	11.40	0.79	2.02	..
	Esperimento.	Id.	1,635	1018	60.49	4.01	0.79	14.43	0.94	2.00	..
	Posteriore . .	Id.	1,502	1018	55.18	3.90	0.67	14.79	1.07	2.03	..
V	Preparatorio.	Decotto pere. . . .	1,512	1018	51.39	3.27	0.63	9.74	0.84	2.09	..
	Esperimento.	Id.	1,517	1018	52.80	4.01	0.70	10.50	0.94	2.08	..
	Posteriore . .	Id.	1,554	1018	55.17	3.40	0.61	10.57	0.99	3.01	..
VI	Preparatorio.	Decotto visciole . .	3,020	1018	109.32	7.60	1.60	20.84	1.88	3.00	7,200
	Esperimento.	Id.	3,015	1018	108.54	8.00	1.42	21.60	1.84	2.07	6,950
	Posteriore . .	Id.	3,030	1018	108.98	8.20	1.56	22.68	2.38	3.00	8,720
VII	Preparatorio.	Decotto mele . . .	3,040	1018	109.44	7.04	1.54	21.08	1.72	2.07	7,720
	Esperimento.	Id.	2,980	1019	113.24	7.80	1.82	23.86	1.94	2.93	7,890
	Posteriore . .	Id.	3,000	1018	108.00	6.88	1.38	27.24	2.68	3.02	8,850

NB. Nelle esperienze VI e VII le ricerche sono state fatte sulla quantità totale di urina eliminata nelle 48 ore; i risultati, quindi, sono ad essa relativi.

Nel riportare le conclusioni che si possono trarre dalle mie ricerche credo opportuno far notare come esse si debbano considerare solo da un punto di vista generale non potendosi accomunare i risultati ottenuti nei vari esperimenti così diversi l'uno dall'altro per i vari succhi adoperati: così p. es. non si possono accomunare i risultati ottenuti col succo di arancio con quelli ottenuti coll'aceto, o quelli del succo di visciole con quelli delle mele ecc. Ed ecco quali sono, per sintesi, i risultati ottenuti:

I. L'urinazione non ha subìto modificazioni degne di nota, se si eccettui l'esperienza col succo di limoni, in cui si è notata una lieve poliuria, nel periodo sperimentale.

II. Il peso specifico non ha subìto oscillazioni.

III. L'eliminazione dei materiali solidi è rimasta presso che invariata, tranne nell'esperienza del succo di *limoni* in cui si è avuto un lieve aumento nel periodo sperimentale.

IV. L'influenza dei succhi organico-vegetali sull'acidità totale della urina è stata quasi nulla, mentre si doveva verificare una diminuzione di essa trasformandosi gli acidi organici in CO_2, come afferma la chimica fisiologica. Ciò, però, si deve attribuire alla quantità piccola di succhi ingeriti ed al periodo breve, relativamente, delle esperienze.

V. L'ammoniaca totale non ha subìto modificazioni degne di nota.

VI. La eliminazione dell'azoto totale, ha avuto quasi sempre un aumento.

VII. L'acido urico, nella sua eliminazione, è aumentato in tutte le esperienze, nei periodi sperimentale e posteriore.

VIII. L'influenza dei succhi organico-vegetali non è in rapporto diretto con la loro acidità.

IX. Il numero dei leucociti ha subìto oscillazioni trascurabili.

X. La precipitabilità dell'acido urico e degli urati è in genere aumentata durante e dopo le esperienze.

Ed ora, istituendo un paragone con i risultati ottenuti dal collega Compagnucci, posso affermare che, mentre nelle sue esperienze, quantunque fatte con gli stessi succhi, si noti, un certo parallelismo nella eliminazione dell' azoto totale e dell'acido urico totale, nelle mie, invece, l'aumento dell'acido urico totale è in genere superiore a quella dell' azoto totale, e ciò è interessante rilevare, poichè attesta che, a seconda dei soggetti, si ha una variabilità nei risultati sperimentali, come era da prevedere.

Ed ora, sorge spontanea una domanda:

Come agiscono questi succhi?

Stimolano ad una maggiore produzione dell'acido urico; oppure ne favoriscono l'eliminazione agendo come solventi?

È questo che discuteremo brevemente.

Allo stato delle attuali conoscenze, possiamo affermare che l'acido urico provenga dalle nucleine. All'acido urico, poi, che si riscontra nelle urine, si è voluto, giustamente, attribuire una doppia origine, esogena ed endogena, a seconda, cioè, che esso si formi dalle nucleo-albumine e purine degli alimenti, oppure a spese dell'organismo.

Se noi, quindi, eliminiamo dall'alimentazione tutte le sostanze che contengono nucleo-albumine e purine, potremo ridurre, in minimi termini, la eliminazione di acido urico, avendo, così, essenzialmente, la misura dell'acido urico endogeno.

Per modificare, in qualche modo la quantità di acido urico esistente, in alcune condizioni patologiche, fu pensato a non poche sostanze, e tra queste gli *alcalini* occupano il primato.

In primo tempo fu preconizzato che gli alcalini fossero capaci di sciogliere l'acido urico; questa idea è troppo generica, ed è basata su esperienze *in vitro*.

Varie esperienze sono state fatte in proposito, sebbene, come asserisce Noorden, gli alcalini possano produrre, a dosi generose, disturbi gastrici, gravi.

Laquer asserisce di aver ottenuto una diminuzione dell'acido urico usando alcalini.

Reymond (1907) facendo esperienze con l'acqua di Vichy, notò diminuzione dell'acido urico, durante e dopo la cura.

Il Fauvel istituì esperienze con pastiglie di acqua di Vichy; e notò che, messo un individuo a vittitazione quasi apurinica, e somministrando bevande confezionate con dette pastiglie, l'acidità subiva qualche oscillazione, mentre la eliminazione dell'acido urico persisteva costante, e, alle volte, aumentava non poco.

L'acido urico, inoltre, è capace di sciogliersi con speciali sostanze (salicilato di soda...).

Secondo Haig, che in proposito istituì molteplici esperienze, il salicilato di soda esplica la sua azione più energicamente a freddo che a caldo; la sua influenza benefica, poi, è più accentuata sull'acido urico che sul totale delle purine.

Con vitto purinico, il salicilato di soda provoca un aumento notevole nell'eliminazione dell'acido urico; e questa proprietà è da Hall attribuita, solamente, al salicilato di soda.

Ciò che è molto interessante si è che tutte le volte che si sospende l'uso del salicilato, diminuisce, bruscamente, l'eliminazione urica, quantunque le urine contengano ancora acido salicilico.

L'Haig, concludendo, afferma che il salicilato di soda non è punto capace di produrre l'acido urico, ma ne modifica l'eliminazione. A piccole dosi (gm. 1-2) ne diminuisce l'escrezione, mentre, a dosi alte (gm. 3...) è capace di aumentarla, accentuatamente.

Lo Schmoll, poi, con le sue esperienze sull'*acido timinico*, è giunto ad affermare che detto acido sia capace, nei gottosi, di aumentare non poco la eliminazione dell'acido urico.

Vi è, inoltre, una serie non piccola di dissolventi (piperazina, urotropina, lysidina, sidonal...), la cui efficacia è stata studiata *in vitro*, senza potersi spiegare il loro effetto sull'organismo.

Anche l'uso delle frutta, secondo il Fauvel è molto utile per le trasformazioni che gli acidi organici subiscono nell'organismo, in cui si cambiano in carbonati alcalini, diminuendo, così, l'acidità degli umori.

Molte affermazioni, però, sono empiriche, e non basate su fatti sperimentali.

Le acque minerali pure, fin dai tempi più remoti, furono lodate per la loro influenza benefica sul ricambio, in generale.

In questi ultimi tempi, 1905, è stato fatto uno studio sistematico, accuratissimo, dal prof G. Rem-Picci, sull'influenza che alcune acque antiuriche (*Fiuggi*, *Evian*, ecc.), possono esercitare sul ricambio materiale dell'uomo.

Egli, dopo molteplici e accurate esperienze, è giunto alle seguenti conclusioni:

I. Alcune acque minerali antiuriche esercitano un'azione diuretica spiccata, e ciò per il fatto che sono, rapidamente, assorbite ed eliminate. L'assorbimento varia a seconda che si tratti di acque pesanti e leggiere.

II. Con l'uso di dette acque si riscontra una diminuzione dell'N fecale, e ciò è secondario, probabilmente, ad una migliore utilizzazione delle sostanze ingerite da parte del tubo gastro-enterico; si nota invece, un aumento accentuato, nella eliminazione dell'N urinario che si può interpretare come uno stimolo vero e proprio sul ricambio materiale.

III. L'acido urico viene eliminato in quantità molto maggiore, poichè questo acido, forse, è portato in soluzione da sostanze contenute nelle acque minerali da esperimento.

Oltre la eliminabilità dell'acido urico, dietro uso di speciali sostanze, è non poco interessante la sua proprietà di precipitare.

La precipitabilità dell'acido urico può variare per non poche circostanze.

Bunge (1891), constatò che alcune urine, pur contenendo una quantità notevole di acido urico, non dànno alcun precipitato, dopo l'aggiunta di molto acido cloridrico.

Lo stesso fu constatato da Deroide, senza che se ne potesse rendere ragione.

Il Fauvel, con le sue esperienze, ha concluso che la precipitabilità è in rapporto con la vittitazione, specialmente: maggiore nell'alimentazione purinica, minore nell'apurinica.

Egli, alla fine delle sue ricerche, si fa una domanda: Perchè l'acido urico non precipita con l'aggiunta dell'acido cloridrico, a regime vegetariano e latteo, se non dopo lungo tempo? Eliminata la questione della concentrazione, abbiamo due sole ipotesi, probabili: o l'acido urico si trova in combinazione tale che l'acido cloridrico non possa esplicare azione alcuna, o l'acido urico ha subìto modificazioni simili a quelle che si riscontrano nelle soluzioni alcaline artificiali, in cui a poco a poco, per ossidazioni, si trasforma in sostanza non più precipitabile dall'acido cloridrico.

Nelle mie esperienze, in generale, la precipitabilità è aumentata tutte le volte che si è notata una eliminazione accentuata di acido urico e di azoto.

Ed ora cerchiamo di dare una spiegazione alle modificazioni riscontrate nelle singole esperienze, specie all'aumentata eliminazione di acido urico e di azoto.

* * *

L'aumento nella escrezione dell'acido urico e dell'azoto si deve attribuire ai succhi adoperati?

Walker Hall (1903) ha studiato sotto il rapporto del contenuto in purine i principali alimenti, ed ha notato che le frutta, in genere, si possono considerare come sostanze apuriniche. Nei casi, quindi, in cui nelle mie esperienze, ho riscontrato aumento nella eliminazione dell'acido urico e dell'azoto non si può punto pensare ad una introduzione maggiore di essi con le frutta, le quali non li contengono che in minime proporzioni, bensì bisogna ammettere che i succhi vegetali aumentino la eliminazione dell'azoto e dell'acido urico esistenti nell'organismo, o che essi siano capaci di stimolare, energicamente, gli elementi cellulari ad una iperproduzione di dette sostanze.

Per ammettere quest'ultima ipotesi non abbiamo argomenti in favore, sebbene non ci si presenti irrazionale. Alla stregua delle nostre attuali conoscenze preferiamo ammettere l'altra con la quale si suppone che i succhi vegetali abbiano la facoltà di favorire la escrezione dell'acido urico e dell'azoto, di liberare, cioè, gli elementi cellulari di tutte le scorie, prodotti di metamorfosi regressiva, in essi esistenti.

Con queste mie ricerche, mi auguro di aver portato un contributo positivo di osservazioni sperimentali sull'uomo sulla influenza che i succhi vegetali possono esercitare sull'organismo.

Stando alle teorie attuali sul ricambio e sulla patogenesi — purtroppo ancora misteriosa — della uricemia e della gotta, dalle mie esperienze si trarrebbe incoraggiamento a consigliare l'uso dei succhi organico-vegetali e delle frutta agli *uricemici* in generale ed ai *gottosi* in specie.

Termino questo mio lavoro, ringraziando, con affetto e riconoscenza, il prof. G. Rem-Picci che ne è stato ispiratore e guida.

LETTERATURA.

1. Brouardel e Gilbert. *Malattie del ricambio.*
2. Burian R. *La formazione e scissione dell'acido urico nell'uomo.* Mediz. Klin., 1906, p. 479.
3. Devoto. *La cura d'uva.* Policlinico, 1902, p. 44.
4. Ferner. *L'acido urico: una cura razionale per la sua scissione.* Lancet, 1905, 1° luglio.
5. Hausmann. *Ueber die Weintraubencuren.* 1873.
6. Leyden. *Terapia alimentare.*
7. Massalongo. *L'uva nel ricambio materiale.* Policlinico, 1902, p. 44.
8. Munck u. Uffelmann. *Die Ernährung des gesunden und kranken Menschen.* Leipzig, 1887, p. 50.
9. Noorden. *Malattie del ricambio.*
10. Smith Ferrone. *Influenza delle frutta sulla precipitazione dell'acido urico nella urina.* Lancet, 1905.
11. Survewer. *Un metodo clinico per la determinazione quantitativa dell'acido urico nella urina.* Brit. med. Journal, 1905, II, 69.

Fine del Vol. XVIII — *Sezione medica.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(44)